UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1941 — N° 4

Travail de la Consultation des Maladies du Sang de l'Hôpital Civil d'Alger

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE l'Anémie de Cooley

A PROPOS D'UN CAS DE L'ADULTE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 26 Février 1941

par

CHEBATH DANIEL

Né le 29 Août 1908 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. **PINOY**, Professeur de Bactériologie ..... **Président.**

LAFFONT, Professeur de clinique obstétricale et puériculture du premier âge ..... } **Juges.**

SARROUY, Agrégé (Médecine) ..... }

DUMOLARD, Chargé de cours de Clinique annexe ..... }

ALGER

IMPRIMERIE BACONNIER

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0032

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1941 — N° 4

Travail de la Consultation des Maladies du Sang de l'Hôpital Civil d'Alger

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE l'Anémie de Cooley

A PROPOS D'UN CAS DE L'ADULTE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 26 Février 1941

par

CHEBATH DANIEL

Né le 29 Août 1908 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. PINOY, Professeur de Bactériologie ..... Président.

LAFFONT, Professeur de clinique obstétricale et puériculture du premier âge ..... } Juges.

SARROUY, Agrégé (Médecine) ..... } Juges.

DUMOLARD, Chargé de cours de Clinique annexe ..... } Juges.

ALGER
IMPRIMERIE BACONNIER

1941

Censure Alger 2622

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ⚜).
Assesseur	CABANES (O. ✻, ⚕, I. ⚜).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Histologie et Embryologie	BENOIT (A. ⚜).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ⚜).
Clinique Chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ⚜).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ⚜, ⚙, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (✻, A. ⚜).
Clinique médic. et hygiène infantile	GILLOT (I. ⚜).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ⚜).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ⚜).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ⚜).
Bactériologie	PINOY (✻, I. ⚜).
Clinique psychiatrique	POROT (I. ⚜).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ⚜).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ⚜).
Anatomie	de RIBET (✻, ⚕, I. ⚜).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (⚕, I. ⚜).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚕, I. ⚜).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚕, I. ⚜).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚕, I. ⚜). — M. LEBLANC (O. ✻, ⚕, A. ⚜).
M. COURRIER (✻, ⚕, I. ⚜). — M. WEBER (✻, ⚕, I. ⚜).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ⚜), agrégé pérennisé (Obstétrique).

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie. N...

AGRÉGÉ LIBRE, CHARGÉ DE COURS, SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie ..... FERRARI (✻, I. ⚜).

AGRÉGÉS

Obstétrique	JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ⚜).
	THIODET ⚕.
	SARROUY (✻, ⚕)
Histologie	KEHL (A. ⚜).
Chirurgie	SABADINI (A. ⚜).
	GOINARD.
	CURTILLET.
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (I. ⚜).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ⚜).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la traditions d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A la mémoire de ma Mère

A MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A mon Maître

Monsieur le Professeur Ed. Benhamou

En témoignage de mon respectueux attachement. Vous m'avez inspiré le sujet de ce travail, et m'avez guidé dans mes recherches. Daignez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance et de ma profonde admiration.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur PINOY

Professeur de Bactériologie

Vous avez bien voulu me faire le très grand honneur de présider cette thèse inaugurale.

Hommage d'admiration et de gratitude

A mes Juges :

Monsieur le Professeur LAFFONT

Professeur de Clinique obstétricale

Hommage respectueux de reconnaissance pour l'enseignement si précieux reçu dans votre Service.

Monsieur le Professeur Agrégé SARROUY

Monsieur le Docteur DUMOLARD

Chargé de cours de clinique annexe

En témoignage de ma vive gratitude pour avoir bien voulu accepter de siéger dans le Jury de cette thèse.

A mes Maîtres des Hôpitaux

et de la Faculté

INTRODUCTION

Nouvelle venue en hématologie, la maladie de Cooley, qui est, comme on le sait, relativement fréquente dans le bassin de la méditerranée orientale où elle atteint surtout les enfants, est au contraire plus rare chez l'adulte, et moins connue en Afrique du Nord.

Intéressante par sa répartition géographique et par son caractère familial et héréditaire qui l'apparente aux grandes dystrophies constitutionnelles, l'anémie de Cooley l'est aussi par les aspects de son tableau hématologique et ceux, si spéciaux, que montre l'étude des centres hémoformateurs, les déformations osseuses dont elle s'accompagne et qui posent le problème des rapports entre les altérations squelettiques et les hémopathies ; enfin, par sa situation nosographique dans le groupe des anémies érythroblastiques.

Ayant eu l'occasion, guidé par les conseils si précieux et si savants de notre Maître, Monsieur le Professeur Edmond Benhamou, de suivre à la consultation des maladies du sang, un cas d'anémie de Cooley évoluant chez un adulte, nous nous proposons :

1° de rappeler les portraits clinique, hématologique, radiologique, anatomique et étio-pathogénique de la maladie de Cooley chez l'enfant ;

2° de préciser, à l'aide des observations déjà publiées, les caractères plus particuliers des formes de l'adulte ;

3° d'apporter l'observation de notre malade — la première en Afrique du Nord — et d'en tirer les déductions qu'elle comporte.

HISTORIQUE

L'anémie de Cooley est d'acquisition récente. C'est en 1925, que Thomas B. Cooley de Détroit (Michigan) a constaté l'apparition d'une anémie grave d'évolution lente chez des frères et sœurs nés de parents Italiens et habitant les Etats-Unis. Outre le caratère familial, il avait noté une splénomégalie très marquée et des modifications particulières du système squelettique, ainsi qu'un facies spécial qu'il désigna sous le nom de « facies mongoloïde ».

Deux ans après, Cooley rapporte, dans l'American Journal of diseases of Children, quelques observations nouvelles et fait ressortir cette notion que l'anémie apparaît exclusivement chez des enfants originaires des pays riverains de la Méditerranée orientale (Italiens, Grecs, Syriens).

En 1928, d'autres auteurs Américains, qui avaient eu l'occasion d'observer cette curieuse affection, la décrivirent comme une variété de l'anémie de Von Jacks-Luzet et la désignèrent sous le nom de « anémie Méditerranéenne type Cooley-Von Jacks (Whipple et Bradford). Mais un peu plus tard, Cooley publia un article intitulé « Likeness and Crontrastes in the Hémolytics Anemia of Childhood » et montra que le syndrome qu'il avait décrit le premier possédait suffisamment de carac-

tères particuliers pour être isolé et proposa le nom de « Erythroblastic Anemia ».

Ce n'est qu'un peu plus tard que parurent les premières observations européennes : les premiers cas ont été décrits en Italie, par Castagnari (1933), Ravenna et Canella (1934). Par la suite, furent publiés les travaux de Pincherle, Noto, Paradiso, Fornara et Dondi, Pontoni et tout récemment, ceux de Francaviglia. Nombreux donc furent les auteurs Italiens qui s'attachèrent à la question. Cependant la contribution la plus importante est dûe aux trente-six observations de cas typiques étudiés par Caminopetros en Grèce (1937).

En France, deux cas seulement décrits par Péhu, Noël et Nové-Josserand, concernant deux sœurs d'origine Sarde (1935).

En Angleterre, Moncrieff et Whitby décrivirent en 1934 un cas typique chez un enfant d'origine grecque.

En Suisse, Fanconi a présenté à la Société de Pédiatrie, deux cas concernant, l'un un enfant Grec, l'autre un petit Italien.

A l'heure actuelle, on compte un peu plus de 100 cas typiques décrits dans la littérature mondiale. Il ne faut pas tenir compte, en effet, des observations qui comportent un examen incomplet, ni bien entendu, des cas que l'on a reconnus par la suite, comme étant une anémie de Von Jacks-Luzet ou comme un ictère hémoltiyque familial.

La plupart de ces observations concernent la première ou la deuxième enfance. Il existe cependant des cas de l'adolescence et de l'âge adulte ; ainsi ceux de Ortolani et Castagnari (1935), Chini (1934), Dalla Volta (1935), Signorelli (1937), Aravantinos et Deliannis (1936), Caminopetros (1937), Atkinson (1939).

I

L'ANÉMIE DE COOLEY

Maladie de l'Enfance

L'ANEMIE DE COOLEY
MALADIE DE L'ENFANCE

L'affection décrite par Cooley est avant tout une affection de l'enfance. C'est à cet âge que la maladie a été le plus étudiée, qu'elle est le mieux connue, c'est à cet âge enfin qu'elle revêt le tableau le plus typique, qui se distingue par :

1° son caractère familial et héréditaire et sa répartition géographique ;

2° du point de vue clinique, l'apparition d'une anémie avec splénomégalie, accompagnée de déformations crâniennes et faciales, qui contribuent à constituer le facies mongoloïde ;

3° du point de vue hématologique, par son tableau d'anémie hémolytique avec certaines particularités essentielles :

— anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose

— érythroblastose sanguine

— augmentation de la résistance globulaire

— et, au niveau des centres, hyperplasie et anaplasie érythropoïétique du parenchyme médullaire, avec anormale activité érythromyéloïde du foie et de la rate.

4° du point de vue osseux, par un syndrome radiologique d'ostéoporose plus ou moins généralisée, avec remaniement structural, particulièrement visible au niveau des os du crâne et de la face ;

5° enfin, du point de vue évolutif, par son allure chronique, entrecoupée de poussées fébriles et sa terminaison fatale.

ETUDE CLINIQUE

Les premières manifestations de la maladie apparaissent très tôt, en général dès les premiers mois de la vie. C'est en effet entre quatre et huit mois que les parents constatent que l'enfant pâlit, qu'il manque d'appétit et que le volume de son ventre augmente progressivement. Souvent apparaissent aussi des troubles intestinaux qui peuvent donner à l'affection l'aspect d'une maladie cœliaque (Fanconi). Dès ce moment, on observe des poussées fébriles plus ou moins longues avec subictère.

A ce stade, le tableau clinique, constitué par une anémie teintée de jaunisse, avec splénomégalie, accompagnée de troubles intestinaux et de fièvre, n'est nullement typique et ne permet pas de distinguer l'anémie de Cooley des anémies secondaires de l'enfance. En fait, l'affection ne revêt son aspect caractéristique que dans le courant de la deuxième année, en pleine *période d'état.*

L'examen révèle alors, outre la persistance des premiers signes plus ou moins agravés, l'apparition de symptômes plus tardifs, mais dont l'importance est manifeste ; le retard de croissance avec hypogénitalisme et surtout le facies mongoloïde, dont la valeur diagnostique est considérable.

La splénomégalie est alors plus marquée : « la

palpation, qui n'est pas douloureuse, permet de sentir une rate dure, lisse, à bords tranchants, régulière » (Mazidjoghlou). L'organe peut atteindre la crête iliaque, ou même descendre dans le petit bassin, y déterminant des troubles par compression (constipation) et une gêne considérable par son poids et son volume.

Le foie est aussi augmenté de volume, mais en général d'une façon plus modérée.

L'énorme proéminence de l'abdomen, conséquence de l'hépato-splénomégalie, contraste avec l'extrême maigreur des autres parties du corps. Les membres sont grêles, le thorax étroit. Par contre, *la tête* est énorme, mal soutenue par un cou faible et amaigri, que l'enfant cherche à soulager en rejetant la tête de côté ou en l'appuyant sur l'épaule de la personne qui le porte.

Cette augmentation du volume céphalique est le résultat de l'épaississement des os du crâne, les bosse frontales et occipitales étant particulièrement développées. « On observe souvent le crâne natiforme, conséquence de l'hypertrophie symétrique de deux centres d'ossification, entre lesquels se trouve une fontanelle relativement affaissée » (Fanconi).

Contribuant à donner au visage son aspect particulier, le massif facial est aussi le siège de déformations : saillie des os malaires et prognathisme de la machoire supérieure. Si l'on y ajoute le nez en selle, par affaissement de la racine du nez, les narines larges et orientées vers l'avant, « en verres de lunettes », les lèvres épaisses, la supérieure plus proéminente que l'inférieure, laissant à découvert les dents antérieures, on s'explique que l'on ait donné à cet ensemble le nom de « *facies mongoloïde* » ou « *orientaloïde* » (Pincherle).

Cet aspect déjà très caractéristique, se complète parfois par la présence de *l'œil mongolique*, qui se distingue par les traits suivants : orifice palpébral relativement étroit, à la fois dans le sens de la hauteur et de la largeur ; grand axe de la fente palpébrale, au lieu d'être rectiligne et allongé horizontalement, est en S couché, très aplati et orienté en bas et en dedans. Troisième caractère important : la boursouflure des paupières, qui a pour effet de renverser en dedans leur bord libre, et de les rapprocher toutes deux du centre de la cornée. Cette boursouflure s'observe sur les deux paupières, mais elle est toujours plus marquée sur la supérieure. Cette dernière se compose de deux parties (une inférieure, mobile, une supérieure, fixe) séparée par un sillon transversal, qui, au lieu d'être normalement situé à mi-chemin entre le bord libre et le bord ciliaire, se trouve beaucoup plus bas, de sorte que la partie supérieure de la paupière apparaît comme un rideau tendu au-devant du bord ciliaire, masquant en grande partie les cils. Enfin, une bride, ou épicanthus, repli cutané de forme semi-circulaire, dirigé verticalement, occupe l'angle interne de l'œil, qu'elle masque plus ou moins. La bride fait suite, en haut, au sillon orbito-palpébral et vient se perdre en bas, sur la partie interne de l'organe. Elle est particulièrement visible quand la paupière s'élève, elle se détend au contraire et tend à disparaître, lorsque la paupière s'abaisse.

Le facies mongoloïde, tel qu'il vient d'être décrit, se modèle progressivement, et pour Caminopetros, qui a pu en suivre l'évolution sur de nombreux cas, il est définitivement constitué vers la fin de la deuxième année.

Notons que les traits mongoliques se retrouvent

plus ou moins atténués chez les parents et les collatéraux des malades. Nous verrons par ailleurs qu'ils ne se présentent pas toujours d'une façon aussi caractéristique. Ils peuvent être incomplets ou même n'être constitués que par l'œil mongolique.

Ces traits particuliers qui donnent aux malades une physionomie spéciale, comparable à celle des individus de race sino-mongolique, en « diffère cependant par l'asymétrie des déformations » (Caminopetros). Cet aspect ne peut être non plus confondu avec celui des malades atteints d'idiotie mongoloïde : ceux-ci se distinguent en effet par l'absence de subictère et par la forme de la tête qui est arrondie, régulière et plus petite que normalement.

En outre, les petits malades présentent des signes d'une *anémie* plus ou moins intense : ils sont asthéniques, ils sont pâles, leurs muqueuses sont décolorées. Mais à cette pâleur, s'ajoute un *subictère* cutané et conjonctival, qui donnent aux téguments une teinte jaunâtre spéciale, « résultat de l'anémie, du subictère et de la présence d'un pigment cutané de nature inconnue » (Fanconi). C'est une jaunisse purement pigmentaire ; les selles sont pléiochromiques ; quant aux urines elles sont foncées, de teinte brune verdâtre. Ce caractère n'est signalé que par quelques auteurs. Mais Cooley et Fanconi lui accordent une importance toute particulière dans l'ensemble du tableau clinique.

Fanconi a essayé de déterminer la nature chimique du colorant urinaire. Il n'a pu y parvenir, mais, selon lui, il s'agirait sans doute d'un pigment provenant de la destruction globulaire. Ces urines ne renferment ni pigments, ni sels biliaires, mais

une quantité notable d'urobiline. Fanconi a observé dans son cas n° 2, que l'excrétion urinaire d'urobiline avait diminué des deux tiers après splénectomie, tandis que la coloration brune verdâtre n'avait pas varié.

Le retard de croissance, particulièrement apparent au niveau des membres inférieurs, est d'autant plus net que l'enfant est plus âgé. C'est à ce retard de croissance que Lehndorff a donné le nom d'infantilisme hématique. Il s'accompagne d'un hypogénitalisme marqué, aussi bien chez les garçons que chez les filles. Contrastant avec cet état de déficience physique, l'état mental des malades paraît au contraire intact. Les facultés intellectuelles d'attention, de compréhension, sont non seulement normales, « mais même, dans certains cas, spécialement chez les grands enfants et les adolescents, de beaucoup supérieures à celles correspondant à leur âge » (Caminopetros). Et Ortolani cite le cas d'une malade de onze ans, qui se classe parmi les premières de l'école et possède des talents particuliers : grande mémoire et singulière disposition pour la récitation.

Le tableau clinique ne serait pas complet sans *l'étude de la température*. La fièvre, souvent élevée, évolue généralement par accès de 4 à 8 jours, entrecoupée par des intervalles plus ou moins longs d'apyrexie. Dans d'autres cas, la température revêt le type ondulent ou récurrent et, dans les cas graves, devient continue (Caminopetros). Elle est probablement d'origine toxique, « liée à la mise en circulation d'albumines globulaires qui proviennent de la destruction des hématies » (Mazidjoghlou). Pour Caminopetros, l'urobilinurie s'élève au cours des accès thermiques, tandis que la splénomégalie ne varie pas.

A côté de ces symptômes caractéristiques de la maladie de Cooley, il faut noter d'autres signes, qui, bien que fréquents, ne sont pas particuliers à cette affection.

Ce sont l'asthénie extrêmement prononcée, l'anorexie, la diarrhée (fréquemment observée chez le nourrisson) et surtout les *troubles cardio-vasculaires* : hypertrophie cardiaque, souffle systolique de la pointe, de caractère anorganique, avec tachycardie, dyspnée, hypotension, œdème. Ces troubles cardio-vasculaires semblent en rapport avec l'anémie, mais pour Pontoni, ils en seraient indépendants. L'auteur Italien a en effet observé chez les deux frères de ses malades (frères eux-mêmes), l'hypertrophie cardiaque et le souffle systolique en l'absence d'hypoglobulie et d'érythroblastose sanguine ; ces sujets ne présentaient acun trouble fonctionnel, mais étaient porteurs des stigmates caractéristiques (ostéoporose, anaplasie du parenchyme médullaire).

Notons encore un signe inconstant, que Caminopetros considère comme un stigmate mongolique : la grande tâche bleue coccygienne et interfesssière, dont la présence a été quelquefois constatée chez les malades et leurs parents.

Signalons enfin un cas de syndrome neuro-hématique observé par Gatto (Palerme), chez un enfant de cinq ans qui présentait une anémie type Cooley avec urticaire pigmentaire. L'auteur constata, au cours d'une crise aiguë d'aplasie médullaire, avec manifestations hémorragiques (pétéchies, signe du lacet positif, chute considérable du nombre des plaquettes, etc...), une hémiplégie droite avec paralysie faciale du même côté. Tous ces accidents avaient à peu près disparu dix mois après. L'au-

teur admet que la diathèse hémorragique « du type hémogénique a pu être la cause de la formation d'un foyer hémorragique intéressant les fibres de projection motrice de la zone sous-corticale irriguée par l'artère lenticulo-striée, zone qui est fréquemment le siège de lésions responsables des syndromes neuro-anémiques à type encéphalique ».

Ce cas est le seul que nous ayons rencontré dans la littérature et il ne semble pas, d'autre part, que les manifestations observées soient propres à l'anémie de Cooley.

En somme, la maladie de Cooley se présente cliniquement comme une anémie de l'enfance, anémie du type hémolytique, avec hépatosplénomégalie, et stigmates constitutionnels (principalement les traits mongoliques) qui attestent en faveur du caractère primitif de l'affection.

CARACTERES HEMATOLOGIQUES

Il est à peine besoin de souligner l'importance de l'examen hématologique. Il donne ici deux signes essentiels : l'érythroblastose sanguine et l'augmentation de la résistance globulaire.

1° *Etude des globules rouges.* — L'anémie est constante, mais elle est très variable. Le taux des hématies peut ne pas être très diminué, leur chiffre dépassant les 3.000.000 (Dalla Volta, Ortolani), mais peut aussi, descendre à 1.000.000 ou même moins (Cooley et Lee, Koch et Shapiro, Whipple et Bradford, Ravenna et Canella, etc...). Parallèlement, le taux de l'hémoglobine diminue, mais la valeur globulaire est très variable ; elle est quelquefois abaissée, le plus souvent voisine de l'unité (Pincherle, Paradiso).

Ces hématies attirent l'attention par leur extrême aniso-polychromato-poïkilocytose. L'anisocytose est souvent très intense, à tel point que, à côté de microcytes, de trois μ de diamètre, il existe des macrocytes de neuf à douze μ et même des mégalocytes de plus de quinze μ (Caminopetros). La formule érythrocytométrique est parfois fortement déviée vers la droite (Dalla Volta), d'autres fois vers la gauche (Chini) ; quant à Pontoni, il a

constaté dans ses deux cas, une tendance de la formule à l'élargissement.

De plus, on observe de nombreuses hématies déformées (en poire, en raquette, en biscuit) ; et Cooley, Fanconi signalent la présence d'hématies fragmentées (fragmentoctyes) ; quant à Caminopetros, il a constaté des hématies de forme très allongée dans un cas qu'il a désigné sous le nom de « anémie érythroblastique à hématies falciformes de type incomplet ».

Enfin, les hématies polychromatophiles, à corps de Jolly, à anneaux de Cabot, à granulations basophiles ou azurophiles,sont fréquentes,spécialement dans les formes chroniques, qui évoluent pendant de longues années.

Les réticulocytes, mis en évidence par le bleu de crésyl, existent dans une proportion de 2 à 20 % et même davantage.

Mais ce qui frappe surtout, à l'examen des lames, c'est *l'érythroblastose sanguine,* c'est-à-dire la présence dans le sang circulant, « d'éléments immatures de la série rouge, plus ou moins nombreux, plus ou moins immatures, jusqu'aux phases profondément situées dans l'échelle génétique » (Di Guglielmo). Leur nombre est en général peu élevé (Ravenna et Canella, 1 à 19 % ; Whipple et Bradford, 10 % ; Moncrieff et Whitby, 17 %). D'autres fois, leur taux est plus important (Simonetti-Cuizza, 48 % ; Leone et Lugas, 65 %). Des chiffres peu habituels ont été signalés par Paradiso (132.000, puis 162.000 par mmc., chez un enfant de 16 mois). Leur nombre varie donc d'un malade à l'autre, mais il varie aussi chez le même sujet, au cours de l'évolution de la maladie. « Par des examens de sang répétés à de courts intervalles,

on constate que le nombre des érythroblastes subit des oscillations dont le point culminant coïncide avec les exacerbations thermiques et qui durent comme elles souvent plusieurs jour » (Caminopetros). On peut rencontrer toutes les variétés d'hématies nucléées, depuis les normoblastes orthochromatiques, de même taille que les hématies normales, jusqu'aux proérythroblastes nucléolés, à protoplasme basophile, en passant par les érythroblastes polychromatophiles et basophiles. On trouve même quelquefois, comme nous le verrons tout à l'heure, les énormes mégaloblastes de la période embryonnaire. Pontoni compte, dans ses deux cas : érythroblastes basophiles, 0,44 et 4,5 % ; polychromatiques 0,44 et 0,75 % ; orthochromatiques 1,32 et 12,50 %. Ortolani a constaté de plus que le taux relatif de ces différents éléments se modifiaient d'un moment à l'autre et il a noté en outre chez deux jumelles monochoriales, que les érythroblastes basophiles, abondants au début de la maladie, disparaissaient progressivement au cours de l'évolution tandis que le chiffre des orthochromatiques, relativement faible au début, s'accroissait peu à peu. Caminopetros a constaté aussi que les éléments jeunes prédominaient à la période initiale de l'affection.

A côté des érythroblastes, on observe quelquefois des mégaloblastes. Ces éléments sont absents, le plus souvent, dans le sang périphérique. Cependant, Ortolani, Simonetti-Suizza, en ont compté 2 %. Les taux de tous ces éléments nucléés, anormaux, du sang circulant, peuvent être modifiés par des moyens expérimentaux ou thérapeutiques. Ainsi Ortolani a constaté que la splénocontraction adrénalinique provoquait l'apparition, dans le circulus, d'un grand nombre d'érythroblastes, dans

les cas où ceux-ci étaient seulement rarissimes. Quant à Pontoni, il a compté 2 % de mégaloblastes, alors que ces cellules étaient totalement absentes avant l'injection d'adrénaline. La splénectomie, — fait qui semble paradoxal de prime abord —, produit les mêmes effets que la splénocontraction. Tous les auteurs qui ont pratiqué cette intervention ont noté une élévation considérable du chiffre des érythroblastes (Cooley, Fanconi), et des mégaloblastes (Aravantinos et Deliannis). Nous verrons dans un autre chapitre comment on peut expliquer ces modifications sanguines post-opératoires.

2° *Les globules blancs.* — La leucocytose (10 à 30.000 leucocytes) constatée par Cooley, Koch et Shapiro, Crawford et Williamson, Whipple et Bradford et par Caminopetros dans tous ses cas, est niée par Pontoni, Francaviglia et par tous les auteurs Italiens en général.

Pour Caminopetros, le taux des polynucléaires est toujours augmenté. Et pour le même auteur, l'existence en assez grand nombre de formes jeunes de la série granulocytaire constitue un caractère particulier de la maladie. A côté de métamyélocytes en nombre assez élevé on trouverait en effet « des cellules à deux noyaux réunis par un filament très fin. Ces formes de globules blancs, décrites pour la première fois dans la lignée érythroblastique, par Caminopetros, était jusqu'à ce jour connue dans l'anémie pernicieuse (Naegeli) ». D'autres auteurs ont au contraire observé une lymphocytose absolue et relative (Ravenna et Canella, Moncrieff et Whitby, Bradford et Whipple, Crawford et Williamson, Dalla Volta). Le taux des grands mononucléaires est normal.

3° *Le nombre et la forme des plaquettes* sont

également normaux et « les signes d'hémogénie sont habituellement négatifs » (Francaviglia). Toutefois, « à la période terminale de la maladie, le nombre des hématoblastes et celui des leucocytes diminue considérablement du fait de l'épuisement progressif de la moelle osseuse ; c'est alors qu'apparaissent les symptômes de diathèse hémorragipare » (Mazidjoghlou).

4° On observe aussi quelquefois, dans le sang « *des formes monocytiques*, probablement d'origine réticulo-endothéliale et des corps nucléaires déformés et étalés » (Caminopetros). Pour Francaviglia, la présence d'éléments réticulo-endothéliaux est à peu près constante .

5° *La résistance globulaire* aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium. Un des aspects les plus importants et les plus constants de la maladie est représenté par les modifications de la résistance globulaire (Francaviglia). Celle-ci n'est pas toujours signalée dans la littérature Américaine (Crawford et Williamson, résistance normale). Les auteurs Italiens ont constaté une augmentation de la résistance maxima avec ou sans diminution de la résistance minima (Michel Penati et Momigliano Levi, Ortolani, Pontoni, Angelini, Fornara et Dondi), ces valeurs subissant « des variations fréquentes en rapport avec les mouvements fébriles » (Francaviglia). Pour Caminopetros, la résistance minima est augmentée, tout comme la résistance maxima, et, selon lui, « l'hémolyse commence à peine à 3,8, ou 3,6 » et elle est encore incomplète à 1 %. Enfin pour cet auteur, l'importance de cette constatation est telle que, « toute exception doit faire mettre en doute le diagnostic d'anémie érythroblastique ». Cette augmentation de la résistance globulaire se

retrouve d'ailleurs fréquemment chez les parents et les collatéraux, même cliniquement sains, des malades atteints d'anémie de Cooley (Angelini, Chini, Caminopetros).

6° *L'étude biologique du sang* ne montre pas de modifications notables. Cependant on a observé fréquemment une augmentation du taux de la bilirubine indirecte, particulièrement importante au cours des accès fébriles. Quelques auteurs ont relevé une diminution de la cholestérinémie (Dalla Volta, Whipple, Pincherle, Chini, Ortolani). La glycémie, quand elle a été recherchée, s'est révélée normale. En ce qui concerne le taux des électrolytes, cette recherche n'a été faite que par quelques rares auteurs et d'une façon incomplète. Cependant son intérêt est évident, car l'un des symptômes les plus caractéristiques de la maladie est l'altération systématique de l'appareil squelettique.

Les taux du Chlore, de l'azote, du potassium, du magnésium, sont normaux (Fénicia). Normale aussi la calcémie (Ravenna et Canella, 10,70 mgr. % ; Dalla Volta, 10,6 et 12 % ; Ortolani, 10,6 et 10 %).

Quant à la phosphatémie, Fenicia l'a trouvée notablement abaissée, (surtout en ce qui concerne le phosphore organique), tandis que Ravenna et Ortolani ont obtenu des chiffres normaux. Fenicia a constaté une nette diminution de la réserve alcaline. En ce qui concerne le fer, enfin, les auteurs ne semblent pas avoir effectué son dosage.

En résumé, l'anémie de Cooley se présente du point de vue hématologique, comme une :

— anémie de degré variable,

— avec des signes de régénération globulaire (réticulocytes, hématies avec restes nucléaires),

— et anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

L'érythroblastémie et l'augmentation de la résistance globulaire sont considérées par la plupart des auteurs comme les symptômes majeurs. Cependant, nous verrons, à propos d'une autre érythropathie constitutionnelle, combien ce dernier test peut être infidèle. De toutes façons, il n'existe pas, à priori, de parallélisme entre l'hémolyse telle qu'elle est réalisée chez le sujet malade, et l'hémolyse provoquée par l'action des solutions hypotomiques de chlorure de sodium.

LES PONCTIONS DES CENTRES HEMATOPOIETIQUES

L'intérêt de la ponction de moelle osseuse et de la splénoponction n'est pas moins évident dans la maladie de Cooley que dans les autres hémopathies. En effet, aux renseignements d'ordre statique que fournit l'étude qualitative et quantitative des éléments du sang, ces examens ajoutent des précisions d'ordre dynamique sur le fonctionnement des organes hémopoïétiques.

1° *Le myélogramme,* chaque fois qu'il a pu être exécuté, a mis en évidence une intense activité hémopoïétique, tant érythro que granulopoïétique. Cependant, les éléments rouges sont beaucoup plus nombreux que les blancs (Leone et Lugas, Paradiso, Pontoni, Francaviglia, etc...) ; il en résulte un abaissement important du rapport granulo-érythropoïétique, qui peut même s'inverser. En effet, tandis que, à l'état normal, ce rapport, calculé en divisant le pourcentage des éléments de la lignée granulocytaire, par celui des érythroblastes correspondants, s'élève à 2 (De Weerdt), ou 3 (Pontoni), les chiffres signalés ici sont de 0,30 et 0,17 (Pontoni), ou même 0,08 et 0,06 (Francaviglia).

Dans la série rouge, les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles seraient souvent fortement augmentés par rapport aux érythroblastes polychromatiques et orthochromatiques (Pontoni). On relève quelquefois aussi la présence de mégaloblastes, en majorité basophiles et en nombre généralement discret (Ravenna et Canella, Moncrieff et Whitby, Chini, Pontoni, etc...).

Le myélogramme révèle en outre la présence d'un grand nombre de formes jeunes de la série granulocytaire (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes), mettant ainsi en évidence « la lésion de la série myéloïde qui n'est pas apparente dans le sang périphérique » (Caminopetros), tout au moins dans un certain nombre de cas.

Enfin, on observe fréquemment une augmentation des éléments réticulo-endothéliaux, ainsi que la « production de cellules mésenchymateuses jeunes (cellules mésenchymales migrantes primitives, hémohistioblastes, hémocytoblastes) » (Pontoni). Pour ce même auteur, les diverses modifications n'apparaissent pas simultanément et n'atteignent pas d'emblée leur maximum. Il y aurait d'abord une phase d'hyperplasie pure sans modification de l'équilibre des diverses souches. Puis on verrait prédominer la souche rouge (et, à l'intérieur de celle-ci, les formes jeunes) en même temps qu'apparaîtraient les mégaloblastes et les cellules réticulaires.

Pontoni attire l'attention sur le fait que le degré de ces altérations médullaires est nettement indépendant du degré de l'anémie et de l'hémolyse.

Enfin, Dalla Volta signale la présence dans le suc médullaire retiré par ponction, « de nombreuses cellules blanches mononucléées, du type endo-

thélial, quelques-unes à noyau vésiculaire plutôt clair, d'autres à noyau petit et pycnotique, plutôt excentrique, avec un grand protoplasme grossièrement polygonal, tantôt finement granuleux, tantôt fin et transparent mais aussi plus spumeux ». Nous étudierons au chapitre de l'anatomie pathologique, la signification de cette cellule, que d'autres auteurs ont retrouvées, par l'examen histologique, dans de nombreux organes.

2° *Le splénogramme.* — Le splénoponction, n'est mentionée que dans quelques rares observations (Paradiso, Leone et Lugas, Pontoni, Caminopetros, Francaviglia). Quand elle a été effectuée, elle a révélé, outre une active prolifération réticulo-endothéliale, la présence d'éléments de la série érythroblastique (sans prédominance particulière des formes jeunes), en moins grand nombre que la ponction sternale. Le taux des lymphocytes est ainsi relativement abaissé.

3° L'hépatogramme : Il semble qu'il n'ait jamais été exécuté chez les malades atteints d'anémie de Cooley. Toutefois, nousverrons plus loin que le parenchyme hépatique renferme des îlots myéloïdes plus ou moins nombreux.

En somme, l'examen des centres hématopoïetiques montre que :

— La mœlle est le siège d'une hyperplasie, avec anaplasie érythropoïétique, c'est-à-dire arrêt plus ou moins marqué du développement des éléments rouges, puisque le nombre des cellules jeunes se trouve proportionnellement très augmenté et que l'on trouve même des mégaloblastes. Pontoni fait remarquer que ces altérations rappellent l'aspect de la moelle au stade embryonnaire compris entre

la période de l'hémopoïèse hépato-splénique et celle de l'hémopoïèse définitive.

La rate et le foie — fait important — sont aussi le siège d'une anormale activité érythromyéloïde.

EXAMEN RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE

La plupart des auteurs qui ont étudié l'anémie de Cooley, ont décrit avec beaucoup de soin et de précision les altérations squelettiques, montrant ainsi l'importance qu'ils leurs reconnaissaient dans cette affection.

Les lésions consistent essentiellement en un processus d'ostéoporose diffuse étendue à tout le squelette. A cette raréfaction osseuse s'ajoutent des remaniements structuraux donnant à certains os un aspect particulier bien caractéristique.

1° *C'est au niveau des os du crâne* (le plus souvent le frontal et les pariétaux, selon Caminopetros), et de la face que se rencontrent les altérations les plus fréquentes et les plus typiques.

a) L'image caractéristique et qui figure dans un grand nombre d'observations, consistent en une hypertrophie ostéoporotique avec épaississement plus ou moins marqué de la diploé, tandis que les tables sont amincies, et dans les cas typiques, la thêque externe n'est plus visible sur le cliché. L'aspect réalisé alors, dû à la présence de stries

verticales de la diploé, qui, partant de la table interne, paraissent menacer directement la peau, porte le nom « *d'image en poils de brosse* » (Ravenna), « *en éventail* » (Cooley), « *en pointes de porc-épic* » (Castagnari), en « *épines crâniennes* » (Fanconi). La signification identique de tous ces termes traduit bien l'identité des images observées par les différents auteurs.

Mais d'autres aspects ont été décrits, moins typiques et moins complets.

b) Lorsque l'hypertrophie de la diploé est modérée, elle n'intéresse que les os de la voute, et dans ce cas, on note des zones de raréfaction constituées par des « excavations de forme circulaire, de dimensions régulière, accolée les unes aux autres donnant l'impression d'empreintes digitales » (Caminopetros), ou conférant au cliché radiologique un aspect qui rappelle celui « des champs de neige de la tuberculose miliaire » ou encore celui « du crâne des sujets âgés » (Ortolani).

c) Lorsque l'épaississement poreux est au contraire très prononcé il est plus marqué au milieu de l'os et va en décroissant vers les sutures, de sorte que sur les clichés de profil, on constate deux bosses correspondant l'une au frontal, l'autre au pariétal. Caminopetros a donné à cet aspect le nom d'image « en dos de chameau ».

Dans plusieurs cas, cet auteur aurait observé une bande de tissus compactes le long de la suture fronto-pariétale, en même temps qu'un épaississement de la table interne sur toute l'étendue de la cavité crânienne et il pense que ce dernier aspect est le résultat de deux processus contraires : « le premier, par la distension de la diploé et par

l'amincissement de la table externe, rend l'os fragile, l'autre contre-balance un tel état par le développement de la table interne ».

d) Certains auteurs signalent l'absence des cavités pneumatiques du crâne (sinus frontaux et sphnoïdaux). Mais ces lésions sont très inconstantes (Francaviglia).

2° *Les côtes* sont espacées, élargies, déformées en spatules (surtout à leurs extrémités vertébrales). Elles présentent en outre de petites zones de raréfaction aréolaire.

3° *Les vertèbres et le squelette du bassin* sont le siège d'une ostéose du type lacunaire. Nicotra a décrit une ombilication caractéristique des corps vertébraux.

4° *Quant aux os longs,* ils attirent surtout l'attention par un remarquable amincissement de la substance compacte. La corticale qui, normalement est très épaisse, surtout au niveau de la diaphyse est ici très mince, presque rectiligne, de sorte que la cavité médullaire apparaît cylindrique et notablement élargie. Au niveau des éphyses, d'autres aspects ont été notés. L'un consiste dans la formation de trabécules tantôt irrégulières, tantôt finement aréolaires, groupées dans les épiphyses et les métaphyses et donnant une image en « mosaïque » (Crawford et Williamson, Strong). L'autre, décrit par Ortolani sous le nom de « image en brosse des os longs », est dû à la présence de stries transversales opaques régulièrement perpendiculaires à la surface de l'os, alternant avec des stries plus claires.

L'évolution des lésions squelletiques a été particulièrement étudiée par l'auteur italien Ortolani.

Celui-ci a observé que l'hypertrophie osseuse précède souvent la raréfaction. Au niveau du crâne, on assisterait « au début de la maladie, et surtout lorsque celle-ci se manifeste peu de temps après la vie fœtale, à une augmentation parallèle de la diploé et des thèques internes et externes. Puis, tandis que la substance spongieuse continue à se développer et commence à présenter des signes de décalcification, la corticale va s'amincissant, au point de n'être plus visible parfois aux rayons X ». Pour Francaviglia, les premières altérations osseuses décelables radiologiquement seraient l'épaississement des os de la face et des extrémités vertébrales des côtes. Plus tard interviendraient les lésions de raréfaction (micro et macroaréoles dans les métacarpiens et autour du col de l'omoplate) ; puis apparaîtraient les stries radiées dans les os de la voûte crânienne et les phénomènes d'halisterèse au niveau des côtes, vertèbres, des os courts et des os longs. En somme les altérations radiologiques sont d'autant plus marquées que la maladie a évolué depuis plus longtemps, en particulier les épines crâniennes qui, pour Fanconi, ne s'observent que dans les cas déjà avancés.

Ces lésions présentent une importance diagnostique considérable. Cependant, il a y lieu de noter qu'elles ne sont pas absolument constantes, au moins dans leur aspect typique ; elles sont même complètement absentes dans le cas de Simonetti-Cuizza et dans sept des neuf cas, de Wollstein et Kreidel.

Remarquons en outre que certain auteurs signalent la présence d'altérations squeletiques analogues dans diverses affections. Ainsi Spiliopoulos dit avoir rencontré chez des enfants atteints de

paludisme et de kala-azar, des lésions osseuses superposables à celles de la maladie de Cooley (il n'a pas à vrai dire, pratiqué de radiographie du crâne) et il a même avancé, avec Choremis, que ce syndrome est dû à une infection paludéenne. Mais Caminopetros, qui a fait l'examen radiologique systématique de ses cas de kala-azar, de cachexie palustre, de syndrome de Banti, de leucémie, n'a découvert aucune lésion osseuse. De plus, Chini aurait observé le « crâne en brosse » chez un sujet jeune atteint de diabète insipide, et Laschi aurait constaté la même image chez de simples traumatisés du crâne (cité par Francaviglia). Caminopetros enfin, aurait noté un léger épaississement de la diploé, sans autres anomalies, il est vrai, chez le père de deux enfants morts d'un ictère grave du nouveau-né.

A l'heure actuelle, le nombre des observations publiées n'est pas encore suffisant pour permettre d'aporter une conclusion à tous ces faits. Néanmoins, les aspects radiologiques décrits dans l'anémie de Cooley se retrouvent fréquemment, en partie au moins, dans les autres maladies familiales du système hémopoïétique, telles que : la maladie hémolytique et l'anémie à cellules falciformes ou drépanocytes, comme nous le verrons au diagnostic différentiel.

Pour terminer ce chapitre, nous insisterons sur le fait que la presque totalité des cas d'anémie de Cooley comportent des lésions osseuses. Ces lésions, qui ne sont pas absolument spécifiques, sont d'autant plus marquées et plus caractéristiques que les cas sont plus avancés. De plus, le degré des lésions serait en rapport, non avec le degré de l'anémie, mais avec le degré de l'anaplasie médul-

laire et de la prolifération des cellules mésenchymateuses migrantes primitives (Pontoni).

Notons en outre, le contraste qui existe entre l'ostéoporose plus ou moins généralisée, d'une part, et le taux normal de la calcémie, ainsi que l'absence de fractures pathologiques, d'autre part.

Signalons enfin que Pontoni attire l'attention sur la différence entre les os du crâne et les autres os. Les premiers, en effet, présentent outre l'ostéoporose, des modifications de leur forme et une augmentation de leur volume, tandis que dans les autres — à l'exception des côtes qui peuvent être déformées en spatules — on ne rencontre que les phénomènes de décalcification. Et il constate que les premiers résultent d'une ossification réalisée en milieu conjonctif, tandis que les seconds sont l'aboutissement d'une ostéogénèse enchondrale. Nous verrons plus loin l'importance que l'auteur Italien attache à cette distinction au point de vue de la pathogénie de l'affection.

LES FORMES CLINIQUES

La description que nous avons donnée des symptômes cliniques, hématologiques, et radiologiques de la maladie, se rapporte à la forme commune, telle qu'elle s'observe chez les malades de la première et de la deuxième enfance. Mais, à côté de cette forme, il existe des formes frustes et des formes de l'adulte. Nous réservons notre deuxième chapitre à l'étude de ces dernières, pour n'étudier ici que les formes frustes. Celles-ci comprennent toutes les formes à symptômatologie incomplète.

Du point de vue clinique, il s'agit de malades chez qui la splénomégalie est moins marquée et le facies mongoloïde à peine esquissé. Ce sont presque toujours des sujets de la deuxième enfance, chez lesquels la déformation des os du crâne n'évolue jamais vers la constitution d'un facies mongoloïde parfait, malgré la longue durée de la maladie. Quelquefois, seules sont visibles les saillies des frontaux et des occipitaux, les os de la face étant peu proéminents ; dans d'autres cas, au contraire, les pommettes et le maxillaire supérieur sont fortement proéminents, tandis que les bosses frontales et occipitales sont peu marquées. Il existe enfin des cas où l'on n'observe aucun épaississement de la voûte crânienne ni de la face ; seul existe alors

l'œil mongolique. Caminopetros a décrit les formes à symptomatologie incomplète sous le nom de « anémie des géophages », à cause de l'habitude qu'ont ces enfants de manger de la terre, sans attribuer à la géophagie des rapports étiologiques particuliers avec l'anémie.

Ces formes sont marquées en général par des altérations osseuses d'un type un peu particulier. L'examen radiologique de la calotte crânienne montre de petites excavations circulaires, « ayant la forme d'empreintes digitales, de dimensions inégales, accolées les unes aux autres et formant un réseau étendu » (Caminopetros).

Du point de vue hématologique, enfin, ces formes se distinguent par un chiffre relativement bas des érythroblastoses en circulation ; les normoblastes sont le plus souvent poly ou orthochromatiques et le nombre des réticulocytes et des globules polychromatophiles est plus élevé. Caminopetros, à la suite de Cooley, a observé un cas où l'examen du sang à l'état frais révélait la présence d'hématies de forme allongée : l'auteur Grec lui a donné le nom d' « anémie érythroblastique à hématies falciformes de type incomplet ».

Le pronostic, enfin est moins grave : ces formes permettent des survies plus longues.

Nous insisterons sur le fait que les formes incompltèes sont très nombreuses, plus nombreuses que les cas typiques. Tous les degrés peuvent être observés, depuis les formes à symptomatologie à peine différente de la forme commune, jusqu'aux formes latentes qui ne sont caractérisées que par une augmentation de la résistance globulaire, une érythroblastose, des anomalies radiologiques du squelette, sans anémie, sans ictère et sans pléno-

mégalie. Ces derniers cas, que l'on peut comparer aux porteurs sains des maladies infectieuses, sont communément observés parmi les ascendants et les collatéraux des malades. Ils peuvent vivre très longtemps porteurs de ces stigmates, qui ne sont décelés que par une enquête systématique dans la famille d'un sujet malade, mais ils peuvent aussi passer de la latence la plus complète à une activité morbide plus ou moins grave, sous l'influence d'une cause ignorée. Rappelons que, pour Caminopetros, les stigmates sanguins (résistance globulaire augmentée, érythroblastémie), sont strictement congénitaux : ils sont décelables dès la naissance.

EVOLUTION — PRONOSTIC

La marche de l'affection est essentiellement lente et progressive. Elle évolue généralement par crises successives, entrecoupées par des intervalles de calme plus où moins longs. Ces crises se manifestent par une élévation thermique, avec augmentation de l'érythroblastose sanguine, de la bilirubinémie, et de l'urobilinurie. L'ictère et la splénomégalie ne semblent pas varier.

Progressivement, les symptômes d'anémie s'aggravent, le volume de la rate devient considérable, le foie évolue parallèlement. En même temps, l'anorexie, la fatigabilité, croissent progressivement. Et le malade meurt dans un tableau d'anémie grave avec diathèse hémorragipare, et d'asystolie progressive, à moins que survienne une affection aiguë des voies respiratoires.

Mais la durée de cette évolution semble directement en rapport avec l'âge auquel apparaît la maladie (Caminopetros). Elle est plus courte chez les nourrissons, qui meurent en général vers la fin de la deuxième année. Chez les enfants du deuxième âge, cette évolution est beaucoup plus lente et peut s'étendre sur plusieurs années. Ainsi,

des trente-six cas de Caminopetros, observés depuis 1935, onze concernent des nourrissons ; parmi ceux-ci huit sont morts entre 1935 et 1937, tandis que des vingt-cinq autres cas, qui concernent des malades d'un âge plus avancé, trois seulement sont morts.

Le pronostic n'est donc pas aussi sombre dans tous les cas. On peut espérer une survie d'autant plus longue que le malade est plus âgé et qu'il présente une sympomatologie moins complète .

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les descriptions anatomo-pathologiques de la maladie de Cooley sont peu nombreuses dans la littérature. Celles qui ont été publiées sont basées sur l'étude des rates enlevées aux malades, quelques-unes seulement sur un examen nécropsique complet. Les premiers travaux sont dus aux auteurs américains (Cooley, Cooley Wintwer et Lee, Whipple et Bradford, Reeves et Cobb), après lesquels ont paru les observations de Dalla Volta, Clerici, Bagozzi et Dondi, Pincherle et Scaglieti, et, tout récement, celles de Schiappoli.

1° *Les altérations squelettiques* constituent les lésions les plus importantes et les plus constantes.

Les os du crâne sont augmentés de volume et déformés par le développement anormal des bosses frontales, pariétales et occipitales. De même, les os de la face et, en particulier, les zygomas et les maxillaires supérieurs. Cependant, l'examen de la coupe montre que les thèques, surtout l'externe, sont considérablement amincies, l'augmentation de volume des os étant due à une énorme hypertrophie de la diploé, dont la structure est en même temps remaniée. Aux travées normales se substi-

tuent en effet des aiguilles osseuses disposées perpendiculairement à la surface de l'os et qui prennent naissance dans le tissu jeune qui remplace le périoste disparu. Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune description anatomique correspondant à l'image radiologique des « empreintes digitales » ou des « champs de neige de la tuberculose miliaire ».

— Quant aux autres os, dont l'aspect extérieur est en général normal, l'étude de leur coupe révèle une ostéoporose diffuse, aboutissant à la formation d'aréoles plus ou moins grandes. Au niveau des épiphyses des os longs, on observe parfois la présence d'épines osseuses semblables à celles des os du crâne, mais plus larges et plus distantes. Pincherle et Scaglietti ont décrit de véritables appositions ostéophytiques épiphysaires, ainsi qu'un amincissement et même une interruption des cartilages de conjugaison. La corticale des os longs est en général très amincie, laissant apparaître en certains endroits la moelle sous-jacente. Cette dernière est presque toujours hyperplasique et de teinte rouge sombre ; elle remplit une cavité médullaire anormalement élargie.

L'examen histologique permet d'étudier les lésions osseuses proprement dites et les altérations médullaires.

Les lésions osseuses, comme l'a déjà montré l'étude macroscopique, consistent en une destruction du tissu préformé et une néoformation de trabécules osseuses. La destruction s'opère, d'après Schiappoli, selon deux modes différents : la résorption simple et l'ostéolyse par canaux perforants. Le premier aboutit à un élargissement de plus en plus prononcé des canaux de Havers et à

une raréfaction des travées de l'os spongieux ; le deuxième, observé dans les os longs et les os courts, agit par l'intermédiaire de néo-vaisseaux qui pénètrent dans l'os come dans un tissu mou. L'érosion lacunaire, par myéloplaxes, n'est pas mentionnée dans les observations ; il semble cependant qu'à ce type corresponde la forme radiologique dite des « empreintes digitales ». Le tissu osseux ainsi détruit est remplacé par un tissu de néoformation. Dans les os du crâne, « aux tables, surtout l'externe, se substitue un tissu mésenchymateux jeune, qui, assurant la fonction ostéogénique à la place du périoste, donne origine à un os qui présente une disposition particulière, en travées isolées les unes des autres, d'accroissement périphérique » (Schiappoli). Dans les autres os, la substance corticale est remplacée par du tissu conjonctif fibreux, sans potentiel ostéogénique.

La moelle présente une hyperplasie à prédominance érythropoïétique, avec un important développement des éléments du réticulum. On retrouve en particulier les cellules groupées en îlots, à noyau vésiculaire peu coloré ou petit et pycnotique, avec protoplasme abondant, d'aspect spumeux ou finement granuleux et de forme irrégulièrement polygonale. Ces cellules, dont la présence a déjà été signalée dans les médullogrammes, ont été désignées sous le nom de cellules spumeuses (« foam cells », Whipple et Bradford). D'aspect assez semblable à ceux que l'on rencontre dans les lipoïdoses par fixation (maladies de Gaucher, de Schüller-Christian, de Niemann-Pick), ces éléments sont cependant dépourvus de lipoïdes, mais sont chargés de grains de pigment (Francaviglia). Ce pigment donne le plus souvent les réactions histochimiques du fer. Quand il ne le donne pas, il s'agirait tout

de même, selon Schiappoli, d'un pigment d'origine hématique, tel que l'hématoïdine, l'hématofuschine, etc...

2° *La rate* est augmentée de volume. Son poids peut atteindre sept cent grammes (poids normal cinquante grammes chez un enfant de douze ans). La capsule est épaissie par transformation fibreuse périsplénique .

Microscopiquement, on est frappé par le petit nombre des follicules lymphoïdes, l'hyperplasie de la pulpe rouge et la prolifération des éléments du réticulum, qui se révèlent, aussi, riches en pigment ferrugineux. On y rencontre souvent les cellules spumeuses, semblables à celles observées dans la moelle osseuse. On trouve presque toujours des nids d'érythropoïèse, souvent en nombre important. Il se présentent sous la forme d'îlots cellulaires dont les éléments les plus périphériques sont les plus différenciés.

Wollstein et Kreidel ont attiré l'attention sur la fréquente présence de rates surnuméraires, chez des enfants splénectomisés. Ces rates présentent un aspect histologique analogue.

3° *Le foie* est hypertrophié, d'une teinte rougeâtre.

Le centre des lobules hépatiques présente des lésions de dégénérescence graisseuse. Dans les espaces porto-biliaires et à la périphérie des lobules, on note une abondante prolifération des cellules de Kupfer, riches en pigment ferrugineux. Les sinusoïdes sont dilatés, pleins de sang, et renferment de nombreux îlots d'éléments qui ont l'aspect des érythroblastes aux différents stades de leur maturation. On y retrouve quelquefois aussi des cellules spumeuses.

4° *Les ganglions lymphatiques* ne sont pas hypertrophiés (sauf après splénectomie, comme le cas n° 2 de Fanconi). Ils peuvent aussi contenir des îlots d'érythropoïèse et des cellules d'aspect spumeux, avec grains de pigment ferrique.

5° *L'estomac* présente une légère atrophie de la muqueuse et de petits éléments lymphoïdes dans la sous-muqueuse ; les capillaires sous-muqueux renferment de petits groupes d'érythroblastes (Schiappoli).

6° *Les tubes rénaux* présentent une dégénérescence granuleuse et l'on découvre parfois de petits infiltrats lymphoïdes dans la corticale.

7° *Les organes à sécrétion interne* ne présentent pas d'altérations particulières, sauf les capsules surrénales qui sont diminuées de volume, sans lésions histologiques appréciables.

8° *Le pancréas,* dont le système réticulo-endothélial est hyperplasié, peut contenir du pigment ferrique dans son réticulum.

9° *Les autres organes* renferment aussi quelquefois du pigment.

En somme, les altérations principales résultant de cette description anatomo-histologique, sont les suivantes :

a) Les modifications structurales des os, avec intense hyperplasie parallèle du tissu médullaire.

b) L'hyperplasie du système réticulo-histiocytaire qui rapelle, sans présenter cependant les mêmes caractères morphologiques ni la même extension, les réticuloses dites par fixation de la maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick. Dalla

Volta a remarqué que les cellules spumeuses s'assemblaient en amas à proximité des travées osseuses, il les considère comme des éléments macrophages, semblables dans une certaine mesure à des ostéoclastes, et leur attribue un rôle probable dans la production des lésions osseuses. Pontoni y voit le résultat d'une anomalie dans l'évolution de la cellule mésenchymale jeune vers l'ostéoblaste. Malheureusement, ces hypothèses n'expliquent pas le rôle que peuvent jouer ces cellules dans les autres organes.

c) L'érythropoïèse ectopique rencontrée dans presque tous les tissus, en particulier dans ceux où le système réticulo-histiocytaire est physiologiquement plus développé et où la « cellule mésenchymale multipotente peut plus facilement s'orienter vers l'érythropoïèse — rate, foie, ganglions lymphatiques — (Schiappoli).

d) La présence de pigment d'origine sanguine dans presque tous les organes confirme la notion de l'hyperhémolyse déjà fournie par la clinique et l'examen hématologique.

ETIOLOGIE

La notion de l'existence *d'altérations sanguines constitutionnelles* qui se traduisent par leur apparition familiale, héréditaire, ou même raciale, est due à Naegeli. La maladie de Cooley est une de ces affections constitutionnelles.

Chez presque tous les sujets atteints de cette maladie, l'examen n'a pu découvrir ni syphilis, ni tuberculose, ni paludisme, ni leishmaniose, ni helminthiase, etc... Seuls, Choremis et Spiliopoulos, affirment, dans un récent ouvrage, avoir obtenu sur huit cas, quatre guérisons et trois améliorations, grâce à une énergique thérapeutique antimalarique, et avoir découvert l'hématozoaire chez deux de leurs malades. Entre les mains de tous les autres auteurs, cette thérapeutique n'a été suivie d'aucun succès.

Ce qui est très fréquent, au contraire, c'est de retrouver le paludisme chronique chez l'un ou chez les deux parents ; ainsi les deux cas de Leone et Lugas, les trois cas de Paradiso, les deux cas de Pontoni, un cas d'Ortolani, les deux cas de Péhu, etc... Mais il est impossible, pour l'instant, de dire s'il existe une relation de cause à effet entre cette constatation et la maladie qui nous occupe, ou si, au contraire, il ne faut y voir qu'une simple coïncidence, la distribution géographique de l'anémie

de Cooley correspondant justement à des régions palustres.

Si nous ignorons la cause même de la maladie, nous savons cependant qu'elle frappe essentiellement les enfants, qu'elle est héréditaire et qu'elle présente un caractère familial ou peut-être même racial, constaté déjà par les premiers auteurs.

L'affection atteint généralement *la première et la deuxième enfance.* Les premiers symptômes apparaissent en effet dès les premiers mois de la vie. On a même signalé des cas où les premières manifestations ont été constatées dans les premiers jours qui ont suivi la naissance (Auricchio, Wollstein et Kreidel). Cependant, les cas de l'adolescent et de l'adulte ne sont pas exceptionnels, on en trouve treize dans la littérature. Leur étude fera l'objet d'un autre chapitre.

Le caractère familial a été mis en évidence dans les premières observations Américaines (treize fois sur vingt-trois cas dans la statistique de Koch et Shapiro), et, depuis, presque tous les auteurs ont signalé l'apparition simultanée de la maladie chez plusieurs membres de la même famille (Péhu, Noël et Nové-Josserand, deux sœurs ; Pontoni, quatre frères, dont deux formes frustes ; Caminopetros, la tante et la nièce, etc...).

La question de l'hérédité a été plus particulièrement étudiée au cours de ces dernières années. Angelini et Chini en Italie, Caminopetros en Grèce, ont pu démontrer l'existence de tares morbides chez les parents des sujets atteints de maladie de Cooley. Ils ont attiré l'attention sur la fréquente présence du facies mongoloïde, d'une érythroblastose sanguine, d'une augmentation de la résistance globulaire, de lésions osseuses, non seulement chez les malades, mais encore chez presque tous leurs parents, ou au moins chez l'un des géniteurs et ses

collatéraux. De tels faits prouveraient l'existence d'un « trouble de l'hématopoïèse, transmissible héréditairement, probablement comme un caractère récessif, selon la loi de Mendel » (Caminopetros). Ce même auteur attire l'attention sur le danger que peut faire courir au peuple grec l'extension progressive de la maladie par sa transmission héréditaire. Il préconise même, à titre de mesure prophylactique, l'interdiction de procréer à tous les sujets porteurs de stigmates caractéristiques (facies mongoloïde, altérations squelettiques, augmentation de la résistance globulaire).

L'apparition de la maladie chez des enfants *Italiens, Grecs, Syriens* ou simplement nés de parents originaires d'Italie, de Grèce ou de Syrie, a été l'un des faits qui ont d'emblée frappé les auteurs. Cette localisation de la maladie dans le bassin méditerranéen, et plus particulièrement dans la Méditerranée orientale, lui avait fait donner le nom d'Anémie méditerranéenne, thalassanémie, etc.... A propos des Syriens, une remarque s'impose cependant. Lorsque l'on passe en revue toutes les observations relatives à l'anémie de Cooley, on s'aperçoit qu'il n'en existe que deux concernant des enfants issus de parents Syriens : celle de Cooley et celle des auteurs Argentins Casaubon et Kreutzer. Pour ce qui est du malade de Cooley, l'auteur a reconnu dans une publication ultérieure qu'il s'agissait en réalité d'un enfant d'origine Grecque. Quant aux auteurs Argentins, ils ne font pas mention du facies mongoloïde, de la résistance globulaire, ni de l'examen radiologique. Aussi est-il bien difficile d'affirmer qu'il s'agit bien d'anémie de Cooley. A l'heure actuelle il n'existe donc pas de cas typiques chez des enfants d'origine Syrienne. Ce fait concorde d'ailleurs avec l'absence totale de cas décrits en Syrie.

La constatation du facies mongoloïde chez les malades et leurs parents a fait attribuer à la maladie de Cooley un *caractère racial.* Il est évident que la distribution géographique permet d'écarter d'emblée l'hypothèse d'une unité ethnique quelconque, d'autant plus que des cas ont été observés chez un Anglais (Grinnan) et chez un Indou (Mukharji). En outre, l'anthropologiste Grec Koumaris ne pense pas que l'apparition du facies mongoloïde implique obligatoirement l'apport d'un caractère racial. Il propose même de donner à ce visage le nom de pseudo-mongoloïde, car les termes de mongoloïde ou de mongolique rappellent un groupe de races (Lappons, Magyars, Esquimaux ou Chinois, Japonais, etc...) et supposent l'intervention de l'une de ces races.

Certains faits, cependant, semblent plaider en faveur de l'origine raciale : par une enquête systématique menée chez ses trente-six malades, Caminopetros a pu constater que, dans dix cas, l'un ou les deux parents étaient originaires de l'Asie mineure. Or, les Turcs, comme les Kirghizs, les Tartares, les Turcomans, etc..., sont issus de la race Mongole. De plus, l'histoire nous apprend que les tribus Mongoles ont parcouru à plusieurs reprises l'Europe Orientale. Il serait donc intéressant de savoir, d'une part, si le facies particulier des peuples Mongols s'accompagne de déformations squelettiques semblables à celles que l'on rencontre dans l'anémie de Cooley, et, d'autre part, d'étudier la fréquence de la maladie chez ces peuples. Signalons à ce sujet que des cas ont été récemment décrits par Foster chez des Chinois.

Pour l'instant Caminopetros pense pouvoir affirmer que, au moins l'œil mongolique et la tâche interfessière constituent certainement des caractères raciaux.

PATHOGENIE

Si, cliniquement, hématologiquement, radiologiquement et anatomiquement la maladie de Cooley est aujourd'hui bien connue, par contre sa nature intime reste encore en discussion.

Nous avons vu que l'anémie de Cooley s'accompagne généralement d'une *hyperhémolyse* plus ou moins marquée. Il existe en effet du subictère, une importante urobilinurie, un taux élevé de bilirubine indirecte dans le sérum sanguin. Certains auteurs, en particulier Cooley et Fanconi, soutiennent que, contrairement à ce qui se passe dans l'ictère hémolytique familial, l'hyperhémolyse est ici le fait d'une *fragmentation* exagérée des hématies (sans préciser le siège de cette fragmentation), plutôt que le résultat de l'hypersplénisme. Leurs principaux arguments résident dans les faits suivants : on constate la présence de nombreux fragmentocytes dans le sang périphérique ; de plus, la splénectomie, qui guérit l'ictère hémolytique, ne fait pas disparaître les principaux phénomènes de l'anémie de Cooley, surtout en ce qui concerne l'élimination urinaire de l'urobiline et la bilirubinémie. Cette hypothèse semble cependant être démentie par une autre conséquence de la splénectomie, puisque l'on observe une élévation cons-

tante et importante du chiffre des érythroblastes périphériques, à la suite de cette intervention. En fait, le mécanisme de l'hémolyse paraît ressortir de facteurs complexes, dont la part respective est encore à élucider.

De toutes façons, on peut admettre que l'hyperhémolyse ne constitue pas le substratum de l'affection, car, outre que cet élément n'est pas souligné dans toutes les observations, la splénectomie ne guérit pas le malade. Le processus hyperhémolytique est plus vraisemblablement secondaire à la présence dans le sang, des érythroblastes et des hématies anormales par leurs formes et leurs affinités tinctoriales, tous éléments particulièrement fragiles. Mais, dira-t-on, la résistance globulaire est cependant augmentée. Ces deux faits ne sont pas incompatibles, car on ne peut pas établir de parallèle entre l'hémolyse telle qu'elle est réalisée chez le sujet malade et l'hémolyse provoquée in vitro par l'action des solutions salines hypotoniques.

Quant aux *hématies nucléées*, en nombre plus ou moins important dans le sang, quelle est leur signification ? Rohr, élève de Naegeli, pense que ces éléments, ainsi que les cellules immatures de la lignée blanche, sont d'origine extra-médullaire (rate, foie, ganglions). Cet auteur considère en effet la moelle osseuse comme un système clos, dont les granuloctyes mûrs peuvent s'échapper grâce à leurs mouvements amiboïdes (il n'explique cependant pas l'émigration des érythrocytes mûrs). L'opinion de Rohr, pour intéressante qu'elle soit, ne peut être retenue à l'heure actuelle, faute de preuves suffisantes. Tous les autres auteurs considèrent au contraire la moelle osseuse comme l'origine principale des érythroblastes. Cooley admet que l'érythroblastémie est le résultat d'un

« trouble morbide de la moelle osseuse, ou d'un défaut du métabolisme qui empêche la moelle de recevoir les matériaux nécessaires à son fonctionnement ». Pour Whipple et Bradford, il s'agirait « d'une carence dont nous ignorons actuellement la nature ». Quant à Lehndorff, il attribue « la production démesurée d'érythroblastes et la persistance de ces éléments dans la circulation, non à une tendance réparatrice exagérée, mais à une érythropoïèse altérée par mutation ». L'érythroblaste ne serait donc pas l'indice d'une régénération sanguine réparatrice de l'anémie, mais d'une cellule constitutionnellement anormale, dont la vulnérabilité serait la cause de l'anémie. Admettant ces deux possibilités, Caminopetros émet une hypothèse selon laquelle il distingue dans la maladie de Cooley, deux processus bien opposés : un processus érythroblastique essentiel constituant le substratum de la maladie et comprenant la mise en circulation permanente d'érythroblastes basophiles, voués à la disparition par lyse ou phagocytose;2° un processus érythroblastique physiologique réparateur de l'anémie, produisant des érythroblastes polychromatiques et orthochromatiques, donc des cellules plus différenciées que celles qui résultent du premier processus. L'opinion de Caminopetros s'appuie sur le fait qu'il a constaté dans les cas chroniques et dans les formes de l'adulte, une nette prédominance d'hématies nucléées poly et orthochromatiques, tandis que ces éléments sont beaucoup plus rares dans les formes du nourrisson, formes particulièrement graves. Or, « les formes chroniques et les formes de l'adulte qui durent de longues années, ne témoignent-elles pas d'une moindre intensité du processus morbide, et, par là, d'une moindre atteinte de la moelle ? » Et l'auteur

ajoute que c'est surtout dans ces formes caractérisées par leur longue évolution, que l'on rencontre des hématies à granulations basophiles ou azurophiles, à corps de Jolly et des réticulocytes, cette constatation montrant mieux encore que les hématies nucléées les plus évoluées, sont bien l'indice de l'activité médullaire compensatrice.

En ce qui concerne *les altérations squelettiques*, signalons que, pour Whipple et Bradford, elles sont dues, non à une adaptation réactionnelle à l'hyperplasie médullaire, « mais à un trouble métabolique ou endocrinien qui conditionnerait à la fois l'hyperplasie médullaire, les anomalies pigmentaires et les lésions osseuses ». Selon Paradiso, elles seraient produites par plusieurs facteurs conjugués : anomalie de l'équilibre des processus ostéoblastique et ostéoclastique; hyperplasie médullaire ; intensité des échanges vasculaires et nutritifs (conformément à la loi de Leriche et Policard); enfin dysfonctionnement parathyroïdien.

Pontoni, lui, attribue aux lésions osseuses la même origine qu'à l'hyperplasie médullaire. Dans une conception histo-pathogénique, il essaie de metre en évidence l'importance du mésenchyme dont l'atteinte se manifeste par les troubles de développement de la moelle osseuse, de la rate, du squelette et de l'appareil cardio-vasculaire. Il est intéressant de rappeler les principaux arguments qu'il propose : le degré des lésions osseuses est directement en rapport avec le degré de l'anaplasie médullaire. Or, ostéogénèse et myélogénèse dépendent étroitement l'une de l'autre, liées qu'elles sont toutes deux à l'évolution des cellules mésenchymales jeunes. On comprend donc qu'une anomalie dans le développement de ces cellules mésenchymales puisse entraîner une déviation de l'ostéo-

génèse et de l'hématopoïèse, dans le sens d'une hyperplasie avec anaplasie. De ce fait, une grande partie des cellules destinées à devenir des ostéoblastes, s'arrêteraient à un stade indifférencié. Quant aux éléments parvenus à maturité, ils se trouveraient, tout comme les érythrocytes altérés et les normoblastes, en état d'infériorité fonctionnelle (méiopragie), donnant naissance à un tissu plus rare et moins résistant, qui se modèlerait ainsi plus facilement sous l'effet de la pression d'une moelle hyperplasiée et hyperémiée. Ce processus expliquerait aussi pourquoi seuls les os du crâne et de la face (os de membrane) seraient hypertrophiés et déformés. Les os d'origine enchondrale, en effet, sont le produit d'un tissu mésenchymateux plus différencié qui ne peut donc participer à l'anaplasie générale, tandis que dans les os de membrane le tissu mésenchymateux embryonnaire peut recouvrer facilement son potentiel ostéoblastique et redevenir actif.

Quant aux *symptômes cardio-vasculaires,* Pontoni y voit aussi la conséquence d'un trouble congénital du tissu mésenchymateux du myocarde, des tuniques artérielles et des capillaires, dans le sens d'une hyperanaplasie avec miopragie. Il y aurait donc, dans la maladie de Cooley, un processus unique consistant dans une erreur d'évolution du mésenchyme, l'organisme se trouvant « dans un état d'hypoévolution, partiellement comparable aux conditions de la vie fœtale ». Cette théorie, très séduisante, n'explique cependant pas la cause même de cette mésenchymose généralisée. Peut-être pouvons-nous faire intervenir alors les troubles métaboliques ou endocriniens invoqués par les auteurs Américains ? Mais sommes-nous vraiment en mesure, à l'heure actuelle, de découvrir

les causes profondes des anomalies constitutionnelles ? La physico-chimie pourra peut-être un jour nous aporter des éclaircissements sur cette question.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'anémie de Cooley est généralement facile chez l'enfant. Il est basé sur les caractères suivants :

1° Le facies mongoloïde, l'œil mongolique et les déformations du crâne et de la face.

2° L'hépatosplénomégalie.

3° L'anémie plus ou moins intense, le plus souvent du type hémolytique.

4° L'érythroblastémie, et l'hyperanaplasie médullaire, avec les îlots de métaplasie myéloïde dans les parenchymes hépatique et splénique.

5° Les altérations radiologiques du squelette.

6° L'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

7° La notion de l'origine du malade (Italien, Grec ou Syrien), ainsi que la constatation du facies mongolique, de l'œil mongolique ou de stigmates sanguins et radiologiques chez les ascendants et les collatéraux.

8° L'évolution lentement progressive vers la mort.

Nous envisagerons successivement les anémies hémolytiques et les anémies érythroblastiques. Ces deux groupes renferment un certain nombre de syndromes comportant aussi des lésions osseuses. Nous insisterons particulièrement sur l'ictère hémolytique familial, type Chauffard-Minkowski et sur l'anémie pseudo-leucémique de Von Jacks-Luzet, qui ont donné lieu aux erreurs de diagnostic les plus fréquentes.

A) *Les anémies hémolytiques.* — Parmi elles, la plus fréquente et la plus importante est l'ictère hémolytique congénital, dont le Professeur Debré et ses collaborateurs ont repris récemment la description.

1° *L'ictère hémolytique congénital.* — Liée à l'existence d'une tare constitutionnelle, héréditairement transmise, la maladie hémolytique (selon la dénomination proposée par Debré), existe dès la naisance, mais il est tout à fait exceptionnel qu'elle soit reconnue dès ce moment. C'est le plus souvent de quatre mois à quatorze ans qu'elle se manifeste. Cependant, il n'est pas rare qu'elle soit reconnue seulement chez l'adulte, à l'occasion d'un épisode infectieux.

La maladie hémolytique, dans sa forme typique, complète, se caractérise cliniquement par l'ictère, l'anémie, la splénomégalie, l'hépatomégalie, les adénomégalies, la fièvre et un certain nombre de dystrophies plus ou moins constantes.

L'ictère est traditionnellement considéré comme le signe majeur. On observe en effet, dans la majorité des cas, un ictère léger, jaune clair, qui teinte les téguments et les muqueuses. Il s'agit d'une jaunisse purement pigmentaire ; les urines sont limpides, de coloration et de volume normaux ;

on y décèle habituellement une quantité anormale d'urobiline, sans pigments ni sels biliaires. Les selles restent colorées. Cependant, et ceci plus particulièrement chez les adultes, l'ictère peut foncer, s'accompagner de rétention biliaire et prendre le type d'un ictère chronique par rétention. Il s'agit alors d'accidents d'oblitération mécanique des voies biliaires principales sous la dépendance d'une lithiase vésiculaire secondaire (Debré). D'intensité variable selon les sujets, ils s'accentue au cours des crises d'hyperhémolyse. Mais il faut bien savoir que la maladie peut évoluer sans ictère, qui peut apparaître au bout de plusieurs années seulement.

L'anémie est en général légère. Elle donne à la jaunisse un caractère particulier de pâleur, assez frappant pour attirer l'attention, conduire à l'examen des muqueuses et surtout imposer une numération globulaire. Elle n'est cependant pas constante ; aussi la constatation d'un chiffre normal de globules rouges ne permet-elle pas d'écarter le diagnostic de maladie hémolytique. Anémie et ictère évoluent parallèlement, leurs fluctuations sont liées au même processus de déglobulisation.

La splénomégalie constitue le signe le plus constant. Lisse, indolore, la rate peut n'être palpable que sur un ou deux travers de doigt, mais elle peut aussi atteindre la crête iliaque. Elle subit des variations de volume qui suivent de près les poussées d'anémie et d'ictère (rate accordéon).

L'hépatomégalie n'est pas rare ; elle peut être douloureuse au moment d'une poussée évolutive.

Les adénomégalies, quoique très inconstantes, font partie du tableau de la maladie hémolytique. Les ganglions sont du volume d'une noix, durs, indolores, réguliers, localisés dans les régions

carotidiennes, axillaires, inguinales. Cette hypertrophie ganglionnaire, constatée en dehors de toute infection locale et surtout après une crise de déglobulisation, pourrait s'expliquer par une métaplasie myéloïde (Debré).

La fièvre apparaît sous forme d'accès thermiques plus ou moins intenses et plus ou moins prolongés.

Les dystrophies. — La maladie hémolytique entraîne des troubles du développement, tout comme l'anémie de Cooley, moins fréquemment cependant que cette affection. On note chez certains petits malades un retard de croissance staturale et pondérale, avec quelquefois un hypogénitalisme assez net pour parler d'infantilisme. On constate en outre quelquefois des malformations dont les plus fréquentes sont : le crâne en tour (le front et la face postérieure de l'occiput étant verticaux) le nez aplati à sa base (on a signalé quelquefois le facies mongoloïde),des aplasies dentaires, polydactilie, etc... On a décrit aussi un syndrome radiologique que l'on peut ainsi résumer : épaisissement des parois crâniennes, impressions digitales de la calotte crânienne et Debré a même observé le crâne en brosse chez deux jumeaux ; réduction de volume des sinus sphénoïdal et frontaux ; enfoncement de haut en bas du sphénoïde, déterminant une véritable lordose basilaire ; enfin, prognathisme maxillaire inférieur.

Au point de vue hématologique, la maladie hémolytique s'accompagne d'une anémie variant entre trois et quatre millions. Au cours des poussées aiguës, ce chiffre peut s'abaisser à deux ou même un million. La valeur globulaire est à peu près égale à l'unité.

Un critérium important est la microcytose : soixante-quinze pour cent des hématies ont en effet un diamètre de six à sept μ. Pour certains auteurs (Adler, Naegeli) le volume des hématies est cependant égal à celui des globules normaux, les éléments possédant une forme sphéroïdale, d'où le nom de *microsphérocytes* qui leur a été donné (Kugelzellen des Allemands).

Résistance globulaire. — Au lieu de débuter à 4,6, l'hémolyse commence à 6 ou 8. Mais on trouve aussi des résistances normales ou même augmentées. Debré n'accorde pas à cette mesure une importance essentielle puisque la constatation d'une résistance globulaire normale ne permet en aucune façon d'écarter le diagnostic de maladie hémolytique.

Réticulocytes. — Visibles par une coloration vitale; leur chiffre est toujours augmenté : 8,20 et même 37 % au cours d'une crise d'hémolyse.

Quelques signes, moins importants, méritent cependant d'être signalés. Polychromatophilie des hématies ; érythroblastémie inconstante et peu élevée ; myélocytose discrète.

Les leucocytes sont normaux en dehors des crises. Au cours des crises, ils peuvent atteindre 20 et même 30.000 par mmc.

L'étude du sérum montre une bilirubinémie augmentée (Van den Bergh indirect) et une cholestérinémie presque toujours diminuée.

Le myélogramme révèle une réaction érythroblastique de la moelle, qui, avec la réticulocytose, traduit l'importance de la régénération globulaire.

Formes cliniques. — La forme complète, ictérique, est peu fréquente chez l'enfant où les formes

incomplètes « représentent au moins la moitié des cas » (Debré). On rencontre en effet dans la première et la deuxième enfance surtout, des formes dégradées, frustes, dont il faut distinguer deux variétés :

La forme anémique : l'enfant est pâle, vite essoufflé. Sa pâleur et sa splénomégalie imposent l'examen du sang, qui permet le diagnostic.

La forme splénomégalique : ici, l'attention est seulement attirée par une augmentation de volume de la rate, avec asthénie, crises douloureuses des régions splénique, épigastrique, vésiculaire. L'anémie est peu importante, les autres signes hématologiques sont les mêmes.

Evolution. — La maladie hémolytique évolue par paroxysmes, sous formes de crises brutales d'hémolyse, avec fièvre, état général plus ou moins atteint et aggravation de tous les symptômes. Elle comporte un traitement, la splénectomie, qui guérit tout au moins l'anémie et l'ictère et supprime les crises de déglobulisation.

Cette description montre combien sont étroits les rapports entre la maladie de Cooley et le syndrome de Minkowski-Chauffard. Il est donc nécessaire de mettre en évidence les caractères propres à cette affection et qui permettent de la distinguer de la maladie de Cooley.

— Le caractère de sa splénomégalie, qui s'accroît au cours des poussées d'ictère et qui diminue lorsque l'ictère pâlit.

— La présence dans le sang d'hématies petites, de forme globuleuse.

— La fragilité globulaire.

— L'évolution, qui est marquée par des poussées aiguës de déglobulisation.

— Enfin, la splénectomie qui modifie complètement le pronostic.

2° *L'ictère hémolytique avec hémosidérinurie de Marchiafava-Micheli.* — Cette affection, qui semble constitutionnelle, se traduit par des crises de subictère avec hémoglobinurie et par une hémosidérinurie permanente. L'ictère, d'intensité variable, présente tous les caractères des ictères du type hémolytique. L'absence de splénomégalie est habituelle, sauf quelques poussées d'hépato-splénomégalie après les crises d'hémoglobinurie. Ce dernier symptôme revêt un caractère paroxystique et s'accompagne de frissons et d'élévation thermique. L'hémosidérinurie doit être recherchée systématiquement : on trouve dans les urines des grains pigmentaires bruns ou jaunes, donant au sédiment une couleur brun rouille et caractérisée chimiquement par la réaction au bleu de Prusse. L'hémosidérinurie persiste même en dehors des crises d'hémoglobinurie, elle est permanente.

L'examen du sang montre une anémie variable avec une réticulocytose de 10 à 20 %. Le myélogramme montre une activité réparatrice modérée, à type normoblastique.

L'anémie s'aggrave d'une façon progressive. L'évolution est lente, procédant par poussées, durant plusieurs années. La mort est fréquemment le fait d'une complication infectieuse.

B) *Les anémies érythroblastiques.* — Parmi celles-ci nous distinguerons :

— Les érythroblastoses qui apparaîssent dès la naisance.

— Les érythroblastoses qui se manifestent au-delà de la période néo-natale (érythroblastoses de l'enfance).

Les érythroblastoses néo-natales se présentent sous trois formes :

— anasarque fœto-placentaire ou maladie de Schridde ;

— ictère grave familial du nouveau-né ou maladie de Pfannenstiel ;

— anémie grave du nouveau-né ou maladie de Ecklin.

Différentes seulement par la précocité de leur apparition et par leur gravité (la gravité étant d'autant plus grande que leur apparition est plus précoce) ; ces trois formes constituent en réalité une seule et même maladie. C'est une myélose érythrémique suraiguë (Di Guglielmo), caractérisée par sa distribution familiale et héréditaire. On trouve toujours parmi les descendants d'un même couple plusieurs enfants atteints et il est fréquent de voir représentés dans la même famille, deux des syndromes (anasarque et ictère ou ictère et anémie grave).

Anasarque fœto-placentaire. — Il s'agit de fœtus qui sont expulsés vers le septième mois de la grossesse, le plus souvent morts et macérés. S'ils sont vivants, leur survie ne dure que quelques heures. Ils sont infiltrés d'un œdème généralisé, qui augmente leur volume d'une façon considérable.

Ictère grave. — L'accouchement a lieu généralement plus près du terme. Le premier signe qui attire l'attention est ici l'ictère qui se distingue par son apparition précoce (dès le premier jour de la naissance) et par l'extrême rapidité avec laquelle

il fonce ; les téguments et les muqueuses prennent très vite une teinte bronzée ou même d'un vert olivâtre. On est frappé en même temps par l'état d'immobilité, de torpeur du malade et par son anorexie importante. On constate quelques hémorragies discrètes et l'examen montre une hépato-splénomégalie modérée. Si l'on fait un examen du sang, on s'aperçoit que le nombre des globules rouges s'abaisse très vite et qu'il existe un nombre très important d'hématies nucléées en circulation (jusqu'à 200.000 par mmc.). Ce sont pour la plupart des érythroblastes basophiles.

En même temps que l'hypoglobulie s'aggrave, les phénomènes nerveux deviennent plus intenses : vers le quatrième jour, apparaît un syndrome causé par une altération des noyaux gris centraux (ictère nucléaire). Il se traduit par un état d'hypertonie généralisée, avec opisthotonos et par de petites convulsions. L'enfant meurt vers le septième ou le huitième jour. Cependant, grâce aux transfusions répétées et pratiquées d'une façon assez précoce, on peut espérer obtenir une guérison complète. Mais le plus souvent, les lésions encéphaliques laissent après elles des séquelles définitives.

Anémie grave du nouveau-né. — Elle constitue la forme mineure des érythroblastoses néo-natales. Il s'agit d'enfants, qui, nés à terme, présentent une anémie peu marquée au début et n'attireraient pas l'attention sans la connaissance des antécédents familiaux, qui font pratiquer l'examen systématique. Les manifestations deviennent plus nettes vers le début de la deuxième semaine : pâleur, somnolence, troubles digestifs. Hépatasplénomégalie modérée, hypoglobulie, érythroblastémie élevée. Mais ce qui caractérise cette forme, c'est sa bénignité relative ; elle est en effet capable de guérir

spontanément et sans séquelles. Cette guérison est d'ailleurs obtenue plus rapidement grâce aux transfusions.

Certains auteurs pensent que l'hépatothérapie, administrée à la mère à titre prophylactique, peut éviter l'apparition des érythroblastoses du nouveau-né.

Les érythroblastoses de l'enfance. — On peut les classer en :

— Anémie de Von Jacks-Hayem-Luzet ;
— Anémie à cellules falciformes des nègres ;
— Erythrémie aiguë (maladie de Di Guglielmo) ;
— Anémie pseudo-pernicieuse de Fanconi ;
— Anémie de l'ostéopétrose.

L'anémie de Von-Jacks-Luzet. — L'étiologie de cette affection est encore très discutée. On a signalé depuis longtemps, comme causes favorisantes la syphilis héréditaire, le rachitisme, les troubles digestifs chroniques, etc... Cependant, Opitz estime que le terrain joue un rôle plus important. De même les Italiens, à la suite de Di Guglielmo, y voient une hyperplasie primitive du système hématopoïétique (myélose érythroleucémique infantile). Enfin, Lenhdorf se basant sur l'apparition familiale de certains cas, considère aussi l'anémie de Von Jacks-Luzet comme une maladie idiopathique.

Il s'agit en général de nourrissons âgés de six mois à deux ans, qui présentent, avec un état général médiocre, une grande pâleur, de la bouffissure du visage. La splénomégalie est d'autant plus importante que la maladie évolue depuis plus longtemps. Le foie est modérément hypertrophié. Pas d'ascite ni de circulation collatérale. Micropolyadénie fréquente.

L'examen des urines montre la présence à peu près constante d'une quantité importante d'urobiline.

L'examen du sang met en évidence les graves altérations quantitatives et qualitatives de la série rouge et de la série blanche. Hypoglobulie constante, avec hypochromie fréquente. Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, hématies avec restes nucléaires (corps de Jolly, anneaux de Cabot). Mais le critérium le plus important est constitué par la présence de nombreuses cellules nucléées de la série rouge, aux différents stades de leur maturation (jusqu'à 66.000 par mmc., Colarizi et Biddau). Notons que ces mêmes auteurs signalent une diminution importante de l'érythroblastose à la suite de transfusions. Les érythroblastes basophiles sont les plus nombreux. On trouve rarement des mégaloblastes.

Le nombre des globules blancs subit de larges oscillations ; il est cependant toujours élevé (de 15 à 50.000 par mmc.). La formule leucocytaire révèle, outre une nette neutrophilie, la présence d'éléments immatures, surtout métamyélocytes et myélocytes, mais aussi quelquefois promyélocytes, myéloblastes et hémocytoblastes.

Au point de vue histo-pathogénique, la ponction de moelle osseuse met en évidence une intense activité érythro et granulopoïétique. Le splénogramme montre aussi une importante réaction myéloïde et une nette hyperplasie du système réticuloendothélial.

L'anémie de Von Jacks-Luzet évolue progressivement vers la mort. Cependant le traitement antisyphilitique donne quelques guérisons, de même que les transfusions abondantes (Colarizi et Biddau).

Pour Lehndorff, l'anémie de Von Jacks-Luzet ne se distinguerait de la maladie de Cooley que par son apparition en dehors des pays riverains de la méditerranée orientale et par l'absence de lésions osseuses. Cependant il faut ajouter à ces caractères distinctifs, l'absence du facies mongoloïde, de l'augmentation de la résistance globulaire ; quant aux altérations squelettiques, quand elles existent, il s'agit le plus souvent de manifestations rachitiques, bien différentes d'aspect de celles de la maladie de Cooley. Mais le diagnostic peut être, dans certains cas, très difficile ; il existe en effet des formes intermédiaires entre les deux affections. Sans présenter de caractère familial ni racial, ces formes s'acompagnent du facies mongoloïde, d'une augmentation de la résistance globulaire et de lésions osseuses du type Cooley (Colarizi et Biddau).

L'anémie à cellules falciformes des nègres (Syndrome de Herrick). Affection constitutionnelle, héréditaire, transmissible comme caractère dominant, selon la loi de Mendel, l'érythropathie drépanocytique type Herrick frappe essentiellement la race nègre ; cependant des cas ont été décrits en Afrique du Nord et en Italie. Elle apparaît surtout entre dix et trente ans, mais on retrouve le plus souvent, par l'interrogatoire, des accidents qui remontent à la première enfance : douleurs rhumatoïdes avec gonflement articulaire, sueurs nocturnes et accès fébriles.

L'examen montre, outre un retard de croissance, et un ictère d'intensité variable, le plus souvent du type hémolytique :

— que la rate est parfois notablement augmentée de volume. Certains observateurs ont noté que,

hypertrophiée au début, la rate diminuait ensuite de volume et devenait atrophique. Pontoni attribue les crises douloureuses abdominales périodiques aux lésions vasculaires de la rate et de tout le système spléno-portal ;

— le foie est le plus souvent hypertrophié.

— les ganglions superficiels sont modérément tuméfiés ;

— une légère dilatation cardiaque et un souffle systolique à tous les foyers. Le pouls est légèrement accéléré, la tension artérielle est relativement basse.

On observe fréquemment de l'œdème des membres inférieurs et des ulcères chroniques de jambe, avec tendance à la récidive.

Les urines renferment quelquefois de l'albumine ; l'urobilinurie est augmentée.

L'étude du sang périphérique révèle une hypoglobulie variable, avec hypochromie. Anisocytose, polychromatophilie, nombreux réticulocytes (jusqu'à 60.000 par mmc.). Mais le symptome cardinal est représenté par la présence des hématies falciformes ou drépanocytes. Ce sont des éléments allongés, doucement recourbés en forme de faux, un peu plus intensément colorés que les globules rouges normaux ; ils sont peu nombreux en général (rarement plus de 30 %). Emmel a observé sur le sang frais, à la chambre humide, la transformation des hématies en drépanocytes. On trouve aussi des normoblastes, surtout orthochromatiques. Quant à la résistance globulaire, elle est en général un peu augmentée. Réaction Van den Bergh indirecte positive dans le sérum.

Le myélogramme met en évidence une hyperplasie myéloïde, mais la courbe de maturation de la

série rouge est accélérée. La rate, le foie, les ganglions lymphatiques sont le siège d'une métaplasie myéloïde.

L'évolution est longue, entrecoupée de poussées aiguës de déglobulisation, qui peuvent durer un mois et plus, et au cours desquelles tous les symptomes cliniques, hématologiques s'exagèrent. Mais il arrive qu'après une crise intense,la maladie entre dans une période de latence complète, asymptomatique, qui peut devenir définitive.

L'anémie à cellules falciformes typique se distingue en somme de la maladie de Cooley par les caractères suivants :

— l'absence du facies mongoloïde et l'épicanthus, bien que la saillie des zygomas confère aux sujets de race nègre une certaine ressemblance avec les peuples asiatiques ;

— les crises douloureuse abdominales ;

— les douleurs rhumatoïdes ;

— l'œdème des membres inférieurs et les ulcères de jambe ;

— la diminution de volume de la rate succédant à une phase splénomégalique ;

— enfin et surtout, la présence des hématies falciformes. Bien que ce dernier caractère soit pathognomonique, il ne faut pas perdre de vue que Cooley, puis Caminopetros, ont décrit des cas d'anémie de Cooley à cellules falciformes de type incomplet.

— *Erythrémie aiguë,* désignée par Di Guglielmo sous le nom de myélose érythrémique aiguë. « Elle se présente avec les caractères fondamentaux suivants, absolument constants, qui établissent de façon non équivoque son individualité anatomoclinique » (Di Guglielmo).

— Etat anémique grave dès le début de la maladie.

— Fièvre irrégulière, mais le plus souvent rémittente.

— Splénomégalie presque toujours notable.

— Hépatomégalie généralement moins marquée.

— Présence, dans le sang périphérique, d'érythroblastes plus ou moins nombreux, mais avec prédominance de basophiles. Ces derniers sont, dans les phases ultimes de la maladie, à peu près les seuls présents, de sorte que l'on peut parler « d'un hiatus érythrémique, ou mieux, d'un arrêt progressif de la maturation à partir des phases initiales de l'érythropoïèse » (Di Gugliemo).

— Hyperplasie primitive du tissu érythropoïétique, de caractère systématique (moelle osseuse, rate, foie), avec arrêt de la maturation aux premières phases de l'évolution cellulaire (anaplasie).

— Prolifération du système réticulo-endothélial.

— Elle n'est pas héréditaire ni familiale, elle frappe les deux sexes et tous les âges.

— Son évolution est aiguë, sa durée oscille dans la plupart des cas entre un et deux mois, avec issue toujours fatale.

En réalité, le diagnostic ne peut se poser avec la maladie de Cooley qu'au cours d'une phase aiguë de cette dernière affection.

L'anémie familiale pseudo-pernicieuse congénitale de Fanconi est suffisamment distincte de la maladie de Cooley pour que nous n'y insistions pas. Elle se caractérise par la triade symptomatique suivante : microcéphalie, pigmentation cutanée, atrophie testiculaire. L'anémie, du type hypochrome, s'accompagne de signes d'hémogénie :

signe du lacet positif, diminution considérable du nombre des plaquettes, temps de saignement augmenté, absence de rétraction du caillot. Pronostic souvent fatal.

L'anémie de l'ostéopétrose ou maladie d'Albers-Schoenberg. — Son étude présente en vérité peu d'intérêt du point de vue diagnostic. Elle s'observe d'abord très rarement et elle présente de plus un syndrome radiologique tout à fait opposé à celui de la maladie de Cooley : opacité totale de l'os (en particulier humérus et fémur), avec épaississement énorme de la corticale, disparition du canal médullaire et de toute disposition trabéculaire. Elle mérite cependant d'être signalée, car elle s'accompagne d'une érythroblastose, souvent importante, bien que l'hématogénèse soit refoulée hors de la moelle osseuse par le processus de calcification pathologique. Il semble donc que, dans la maladie d'Albers-Sshoenberg, les érythroblastes prennent naissance uniquement dans les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire (Fanconi).

LE TRAITEMENT

La nature exacte de la maladie de Cooley étant encore obscure, on ne peut instituer une thérapeutique causale. Et, de fait, aucun traitement n'a été employé jusqu'à présent qui ait une valeur absolue.

De nombreuses thérapeutiques ont cependant été essayées.

Certains ont appliqué les rayons ultra-violets et la radiothérapie profonde sur la rate et les os longs, mais n'ont obtenu que des améliorations rares et éphémères.

D'autres ont employé les médication antisyphilitiques (Auricchio), le fer (Cooley, Auricchio, Valdes et Depetris), le foie (Whipple et Bradford), les extraits de muqueuses gastriques, les vitamines sous forme d'huile de foie de morue et de jus d'orange, les extraits thyroïdiens, parathyroïdiens et surrénaux ,le blocage du système réticulo-endothélial par l'injection de matières colorantes (rouge congo). Dans l'ensemble, ces médicaments sont restés sans effet, ou n'ont produit que des résultats transitoires ; Choremis et Spiliopoulos auraient obtenu sur huit cas quatre guérisons et trois améliorations, grâce à un énergique traitement antipaludique. Ce traitement n'a été suivi

d'aucun bienfait dans les nombreuses observations des autres auteurs.

Bien plus, Caminopetros considère le traitement quinique comme contre indiqué chez les malades atteints d'anémie de Cooley. En effet, cet auteur, à la suite de l'observation de l'un de ses malades chez lequel une infection paludéenne accidentelle avait provoqué un arrêt de la réaction érythroblastique de longue durée, a été amené à considérer la malariathérapie comme un moyen capable de ralentir l'hyperactivité de la moelle osseuse. C'est ainsi qu'il a inoculé le paludisme à sept de ses malades et en outre de la disparition plus ou moins complète des hématies nucléées dans le sang circulant, il a constaté l'absence à peu près constante des hématozoaires dans les érythroblastes et les hématies altérées dans leur forme et leur affinités tinctoriales. Cependant, il ne précise pas si ces résultats persistent après guérison du paludisme.

L'échec du traitement médical et la constatation d'une hyperhémolyse ont conduit quelques auteurs à préconiser la splénectomie.

Penberthy et Cooley estiment que cette opération ne permet pas de supprimer la cause de l'anémie, ils la jugent cependant utile parce qu'elle soulage les petits malades, pour qui, la rate, par son volume et son poids considérables était une cause de gêne permanente, et qu'elle autorise des survies d'assez longue durée (un malade de Stillmann a vécu dix-huit ans après splénectomie). Des améliorations auraient été obtenues par Crawford et Williamson, par Aravantinos et Deliannis (augmentation du nombre des hématies de 1.580.000 à 3.990.000 ; augmentation de l'hémoglobine et du chiffre des plaquettes). Strong aurait noté une nette régression de

l'ictère et de l'hyperhémolyse, les autres éléments restant inchangés. Simonetti-Cuizza a relevé une nette amélioration de l'état général, mais l'apparition après splénectomie, d'altérations osseuses qui étaient absentes avant l'intervention (lésions de la diploé, raréfaction lacunaire des fémurs et des os iliaques). Autre constatation importante : le taux de l'érythroblastose sanguine s'élève après splénectomie. Un malade de Cooley montra six jours après l'intervention une érythroblastose à 75.000 éléments par mmc. et quelque temps après à 300.000, pour descendre par la suite à 100.000 éléments. Fanconi propose l'interprétation suivante : Avant la splénectomie, « les hématies nucléées qui sont amenées constamment et en grosse quantité dans la circulation constituent des éléments anormaux. Elles sont tellement vite détruites par la rate, qu'elles disparaissent en grande partie, du sang périphérique. Mais une fois la rate enlevée, l'hémolyse se trouve fortement réduite ». Ce même auteur a observé de plus une hypertrophie post opératoire des ganglions lymphatiques, hypertrophie qu'il envisage comme une « augmentation compensatrice de l'activité hématopoïétique au niveau des autres foyers extra-médullaires ».

Malgré quelques avantages, la splénectomie est loin de constituer le traitement de choix de la maladie de Cooley car « aux dangers immédiats inhérents à l'intervention (tumeur médullaire très volumineuse chez des sujets déjà profondément affaiblis), s'ajoute la faible proportion des améliorations obtenues » (Francaviglia).

Nous avons réservé pour la fin, l'étude de l'hémothérapie qui a donné des résultats encourageants entre les mains de Cooley, Wollstein et Kreidel, Koch et Shapiro, Péhu.

Whipple et Bradford, Borzell signalent des échecs de la méthode.

Les transfusions sanguines constituent néanmoins un moyen de traitement qui mérite d'être retenu, elles agissent non seulement en apportant à l'organisme des éléments vivants du sang, mais encore, et surtout en favorisant l'hématopoïèse. Par les transfusions répétées de 100 cc. chez un malade de trois ans et demi, Péhu a vu le taux de l'hémoglobine croître progressivement et l'érythroblastose sanguine s'abaisser de 54 % à 31,5 % puis à 2,5 %.

Fanconi rapporte les résultats qu'il a obtenus chez son cas n° 2 :

« L'érythroblastose disparut presque complètement à la suite de transfusions répétées (cinq litres de sang en quinze transfusions et jusqu'à 460 cc. en une seule fois dans la veine jugulaire chez un enfant pesant douze kilos). De cette façon, la moelle osseuse fut largement déchargée et peut-être plus encore les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire ».

II

L'ANÉMIE DE COOLEY

Maladie de l'Adulte

L'ANEMIE DE COOLEY DE L'ADULTE

On a longtemps considéré la maladie de Cooley comme un syndrome propre à l'enfance. Elle existe cependant chez les adolescents et les adultes. On compte à l'heure actuelle, 13 cas publiés :

Neuf concernent des Grecs, dont 7 ont été observés en Grèce, et 2 en Amérique :

— Aravantinos et Deliannis, 3 cas : 21, 16 ans (le frère et la sœur), et 23 ans.

— Caminopetros : 4 cas : 23, 21 ans (la tante et la nièce), 17 et 22 ans.

— Dorothy W. Atkinson, 2 cas : 20 et 17 ans (la sœur et le frère).

Les 4 autres cas, observés en Italie, concernent des Italiens :

— Ortolani et Castagnari : 20 ans.

— Signorelli : 21 ans.

— Dalla Volta : 30 ans.

— Chini : 35 ans.

Une mention spéciale doit être faite au travail de Chini, qui a montré le caractère largement

héréditaire et familial de la maladie. Ses recherches ont porté en effet sur 10 sujets de la même famille appartenant à 3 générations successives : outre le malade, ses parents, ses 3 sœurs, ses 3 enfants et ses 2 nièces. Chez tous ces sujets apparemment sains, il a observé des stigmates cliniques, hématologiques, médullaires et radiologiques de la maladie de Cooley,stigmates qui seraient transmissibles héréditairement, comme caractères dominants selon la loi de Mendel.

Nous allons essayer de faire ressortir par l'étude des observations les caractères particuliers de l'affection chez l'adulte.

ETUDE CLINIQUE

Le début apparent se réalise, comme nous l'avons vu, entre seize et trente-cinq ans, selon les observations. Les malades se plaignent de douleurs à l'hypochondre, de leur grande fatigabilité, de dyspnée, d'effort, de palpitations. Ils attirent quelquefois l'attention sur leur pâleur et leur subictère.

Mais il est à peu près certain que le début réel remonte à l'enfance, la maladie restant dans une période de latence plus ou moins longue. Tous les auteurs s'accordent sur ce point. Les stigmates sanguins et osseux existaient bien avant l'apparition des premiers troubles fonctionnels, qui se révèlent à l'occasion d'une crise « anémique qu'accompagne une exagération du processus hyperhémolytique » (Chini).

On trouve, en effet, fréquemment dans les antécédents éloignés, des accès fébriles inexpliqués, ou traités par la quinine, sans résultat le plus souvent (Aravantinos et Deliannis, Atkinson). Souvent aussi les malades ou leur entourage ont constaté que la pâleur et le subictère présentaient des alternatives d'aggravation et de rémission, et que le volume de leur abdomen augmentait progressivement.

On retrouve chez eux le subictère atténué par la pâleur, ainsi que l'hépatosplénomégalie. Signalons

que pour Aravantinos et Deliannis, la splénomégalie est en rapport avec la gravité de la maladie. Leur cas n° 1 qui présente « les altérations sanguines et osseuses les plus graves, montre aussi la splénomégalie la plus importante ». La rate est mobile et ne présente jamais de caractères inflammatoires, et pour les mêmes auteurs, « sa consistance est plus ferme que chez l'enfant en raison de l'augmentation du tissu conjonctif de l'organe ».

Le facies mongoloïde se retrouve, plus ou moins net, plus ou moins complet, chez les 4 malades de Caminopetros, chez le malade n° 2 d'Atkinson, chez les 3 malades d'Aravantinos et Deliannis, chez celui de Chini, et celui d'Ortolani. Quant à l'œil mongolique, il a été observé dans 7 cas.

Les observateurs ne signalent pas, en général, des hypertrophies craniennes aussi énormes que celles qui sont notées chez l'enfant; sauf toutefois le cas n° 1 d'Aravantinos et Deliannis, qui présentait en outre un aplatissement du front.

Il semble que l'hypoévolutisme et l'hypogénitalisme soient loin d'être aussi marqués (le malade de Chini a pu se marier et avoir 3 enfants); à l'exception toujours de ce cas n° 1 d'Aravantinos et Deliannis, qui, à 21 ans, mesurait 1 m. 39, pesait 32 kilos, possédait un pénis enfantile et des testicules de la grosseur d'un pois avec absence consécutive des caractères sexuels secondaires.

Les urines renferment une notable quantité d'urobiline, mais pas de sels ni de pigments biliaires.

Tous les auteurs ont noté un léger agrandissement des diamètres cardiaques, avec souffle systolique de la pointe (ou de la pointe et de la base, Aravantinos et Deliannis).

HEMATOLOGIE

L'importance de l'anémie est variable. Modérée dans le cas n° 1 de Atkinson (entre 3 et 4 millions), elle est, au contraire, sévère dans le cas n° 1 d'Aravantinos et Deliannis (1.580.000). La valeur globulaire est en général voisine de l'unité, exception faite pour les 2 cas de Atkinson (0,60 et 0,40), et le cas n° 3 d'Aravantinos et Deliannis (0,53 et 0,59).

L'anisocytose et la poïkilocytose élevées, de même que la polychromatophilie sont observées : nombreuses hématies à granulations basophiles et azurophiles, à corps de Jolly; nombreux réticulocytes. Ces anomalies sont même tellement importantes qu'elles constituent pour Aravantinos et Deliannis, le caractère essentiel de l'anémie.

L'érythroblastose sanguine est plus ou moins importante, mais on n'observe pas des chiffres aussi élevés que chez l'enfant (Chini). De plus, les formes rencontrées sont en général des normoblastes poly ou orthorchromatiques, rarement des basophiles, ou des proérythroblastes. Dans le cas 3 de Caminopetros (malade de 17 ans), la rareté des formes les plus immatures, ainsi que l'abondance des hématies polychromatophiles seraient, pour

l'auteur, d'un bon pronostic. Pas de mégaloblastes, si ce n'est dans le cas 1 d'Aravantinos et Deliannis.

La leucocytose, fréquente chez l'enfant, n'est pas notée chez l'adulte. Caminopetros a cependant compté 19.700 globules blancs dans son cas n° 3, mais n'a pas fait connaître les chiffres des autres cas. A l'inverse de ce qui se passe chez les malades plus jeunes, Atkinson a constaté (cas n° 2), une lymphocytose marquée avec diminution des polynucléaires (lymphocytes : 60 %; polynucléaires : 39 %). Aravantinos et Deliannis ont aussi noté cette lymphocytose; ces auteurs interprètent cette anomalie ainsi que l'augmentation des stabkernige, et l'apparition des formes jeunes (myélocytes et métamyélocytes), comme les indices d'une altération dégénérative des neutrophiles.

Le chiffre des plaquettes est normal; cependant Aravantinos et Deliannis en ont trouvé 66.300 et 72.000, mais sans autres signes d'hémogénie.

En ce qui concerne la résistance globulaire elle est nettement augmentée dans les cas d'Atkinson, chez l'un des malades de Caminopetros (cas n° 3), chez celui d'Ortolani, et celui de Chini (à vrai dire, seule la résistance maximaa est ici augmentée, la résistance minima étant normale : 0.48-0,20); tandis que pour Aravantinos et Deliannis elle est normale. Quant aux trois autres cas de Caminopetros, et celui de Dalla Volta, il n'est pas fait mention de cette mesure.

La bilirubinémie est élevée, surtout pendant les crises.

Aravantinos et Deiannis ont noté une *cholestérinémie* élevée, qui pourrait, selon eux, jouer le rôle d'agent inhibiteur de l'hémolyse, comme elle fait dans les empoisonnements par la saponine.

Le sérum sanguin renferme un taux de calcium normal.

Spléno et sternoponction. Bien que, comme nous l'avons vu, l'érythroblastose sanguine soit peu importante, la splénoponction et la ponction de moelle osseuse montrent cependant que la réaction érythroblastique des organes hématopoïétiques est intense. Chini a observé daans le parenchyme myéloïde, outre l'anaplasie érythroblastique, « la présence de formes anormales macro-érythroblastiques ».

Dans le myélogramme, le rapport granulo-érythropoïétique est inversé, montrant l'importante érythropoïèse.

ETUDE RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE

L'examen radiologique montre des lésions moins accusées dans l'ensemble, chez l'adulte (Chini). Cependant, le cas n° 1 d'Aravantinos et Deliannis présentait un épaississement de la paroi cranienne de près de 3 cm., et Caminopetros a constaté (cas n° 3, de 17 ans), un épaississement monstrueux des os de la voûte, principalement du frontal et des pariétaux, qui forment deux bosses séparées par une bande de tissu compact le long de la suture fronto-pariétale, et réalisant sur le cliché de profil, l'image dite « en dos de chameau ». La table externe n'est pas visible, tandis que la table interne est épaissie.

Atkinson a observé, au niveau des os longs, des striations linéaires foncées alternant avec des stries claires, qui semblent correspondre à l'image dite « en poils de brosse des os longs ».

Ajoutons que Aravantinos et Deliannis ont pu suivre l'évolution des lésions osseuses : celles-ci ne sont apparues qu'après les manifestations cliniques de la maladie, et semblent évoluer d'une façon progressive.

PRONOSTIC

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer que cette maladie est relativement plus bénigne chez l'adulte. Sur les 13 cas observés, seuls sont morts (à notre connaissance) le malade de Dalla Volta (30 ans), et une malade de Caminopetros âgée de 21 ans. Bien plus, citons le cas n° 1 d'Atkinson, concernant une jeune fille de 20 ans, malade depuis 12 ans, qui a pu suivre et achever normalement des études supérieures. Comparant l'anémie sévère de la malade à son degré d'activité, l'auteur pense que ce dernier est rendu possible grâce à « la capacité d'adaptation de l'organisme à un processus chronique ».

LE DIAGNOSTIC CHEZ L'ADULTE

Nous avons vu que les caractères de l'anémie de Cooley sont les mêmes chez l'adulte que chez l'enfant. Cependant :

— Le facies mongoloïde est généralement incomplet ;
— Les érythroblastes en circulation sont moins nombreux;
— La leucocytose manque le plus souvent;
— L'augmentation de la résistance globulaire ne semble pas être aussi constante;
— Les anomalies squelettiques sont moins accusées dans l'ensemble;
— Enfin, le pronostic est plus bénin, les survies étant plus longues.

Nous envisagerons, comme pour l'enfant, les anémies hémolytiques, puis les anémies érythroblastiques. Mais nous passerons rapidement sur les affections qui ont déjà été étudiées à propos de l'enfant.

A) *Les anémies hémolytiques.* — L'ictère hémolytique familial : Soulignons seulement à son sujet que : la forme de l'adulte est généralement une forme ictérique, complète, accompagnée d'un riche cortège symptomatique, qui réalise le tableau complet de l'ictère hémolytique.

Les crises aiguës qui marquent son évolution, sont essentiellement des crises vésiculaires, déterminées par l'élimination des déchets pigmentaires, et, ultérieurement, par la lithiase vésiculaire (Debré).

— *L'ictère hémolytique acquis cryptogénétique* Widal, Abrami et Brulé). Il s'agit de malades qui sont, comme on l'a dit, plus pâles qu'ictériques, et chez lesquels pâleur et ictère subissent des périodes d'accroissement et de diminution. Pas de bilirubine, ni de sels biliaires dans les urines, mais beaucoup d'urobiline. Pas de décoloration des selles. Splénomégalie constante; le foie est aussi fréquemment augmenté de volume.

L'examen du sang révèle la présence d'hématies granuleuses à des taux élevés; la fragilité globulaire (surtout par le procédé des hématies déplasmatisées) et l'auto-agglutination des hématies.

L'évolution est caractérisée par des crises de déglobulisation et des crises de colique hépatique, assez violentes pour simuler un ictère lithiasique. Ces ictères hémolytiques sont éminemment curables, soit spontanément, soit par le fer à haute dose, mais les rechutes ne sont pas rares.

— *L'ictère hémolytique acquis symptomatique :* Il s'agit, cliniquement, de malades qui présentent un ictère modéré, ou qui sont très pâles, et une splénomégalie. L'examen du sang décèle l'anémie, la réticulocytose, la diminution de la résistance globulaire, la forte bilirubinémie. Pas de microsphérocytose, pas de lésions osseuses. Aucun caractère familial. Cet ictère hémolytique peut être secondaire à :

— une infection aiguë (septicémie à perfringens surtout);

— une infection chronique (en particulier syphilis, paludisme) ;

— une parasitose intestinale (ascaridiose, ankylostomiase, etc.) ;

— une lésion intestinale (rectite suppurée dans un cas de Brulé) ;

— une intoxication (chloroforme, fougère mâle, etc.).

— *La splénomégalie hémolytique.* Anémie grave, amaigrissement, perte des forces. Teint blafard, muqueuses décolorées. Rate volumineuse. On retrouve souvent le paludisme dans les antécédents de ces malades. Hypoglobulie, leucopénie, réticulocytose, fragilité globulaire, et taux élevé de bilirubinémie indirecte, tels sont les signes fournis par l'examen du sang. L'épreuve à l'adrénaline est négative, montrant l'abolition de la fonction réservoir de la rate (Benhamou).

L'évolution se fait vers l'"anémie grave, perniciosiforme.

— *L'anémie de Marchiafava-Micheli.* — Nous l'avons déjà étudiée dans le premier chapitre.

B) Les anémies érythroblastiques, dont la plus importante est l'anémie érythroblastique de l'adulte.

— Sous le nom de « *Anémies érythroblastiques de l'adulte* », on désigne un certain nombre d'affections auxquelles les auteurs ont donné des appellations différentes, bien qu'elles représentent une seule et même maladie, comme l'ont montré les travaux récents de P.-E. Weill.

D'étiologie très variée (paludisme, syphilis, tuberculose, intoxication benzolique, etc.), la maladie érythroblastique de l'adulte frappe presque toujours des sujets de 30 à 60 ans. Ces malades se présentent généralement avec une splénomégalie

qui évolue à bas bruit depuis plusieurs années. La rate, énorme, occupe toute la partie gauche de l'abdomen, et s'appuie sur le pubis. Le foie est augmenté de volume; pas d'ascite, ni de circulation collatérale. Le retentissement hépatique se manifeste seulement par l'apparition d'un ictère, et par un petit syndrome hémorragique (ecchymoses, gingivorragies, augmentation du temps de saignement).

Le syndrome hématologique est, dans les cas typiques, bien particulier. On peut trouver soit une polyglobulie, d'ailleurs peu intense, soit une anémie souvent importante. Mais on y voit toujours des hématies nucléées (normoblastes et mégaloblastes). Les modifications morphologiques des hématies sont constantes : anisocytose, anisochromie (prépondérance d'hématies hypochromes), polychromatophilie,, mais surtout poïkilocytose (ovalocytose constante, selon P.-E. Weill). Leucocytose (15 à 20.000 éléments), avec des éléments immatures, en proportion généralement élevée. La plupart des auteurs signalent la présence de mégacaryocytes; cependant, le chiffre des plaquettes est légèrement diminué.

Mais ce qui vient signer le diagnostic, ce sont les ponctions d'organes (rate, foie, moelle osseuse). Les frottis de pulpe splénique décèlent la prolifération érythhroblastique de la rate, associée à une réaction myéloïde plus discrète, mais constante, et la présence de nombreux mégacaryocytes. L'hépatogramme, semblable au splénogramme,renferme les mêmes éléments. Mais. fait particulier, la moelle osseuse ne participe pas (sauf dans les dernières phases de la maladie) au processus pathologique; le myélogramme reste longtemps indifférent. Les ponctions couplées sont particulièrement précieuses dans une forme spéciale: la cripto-érythroblas-

tose, où le sang périphérique ne révèle ni réaction myéloïde, ni réaction érythroblastique.

L'évolution est très longue. L'état général, longtemps bien conservé, ne s'altère que tardivement. Ce n'est que vers la fin, que l'érythroblastose, à point de départ purement spléno-hépatique, « peut devenir une maladie de système, et atteindre progressivement tous les organes hématopoïétiques, y compris la moelle et les ganglions ». (P.-E. Weill).

A côté de la maladie érythroblastique de l'adulte, il existe d'autres affections, de moindre importance, que nous devons cependant citer :

— *L'anémie myéloïde* (P.-E. Weill et Clerc ; Vaquez et Aubertin) présente les mêmes caractères hématologiques que l'anémie de Von Jacks-Luzet. Mais plus encore que cette dernière, elle s'apparente aux processus leucémiques. Pronostic très grave.

— *L'anémie érythroblastique de la leucémie myéloïde.* Ici, l'importance de l'érythroblastose disparaît devant l'ampleur des phénomènes leucémiques proprement dits.

— *L'anémie érythroblastique dans les cancers de la moelle osseuse.* Il faut rechercher la métastase osseuse lorsque, au cours de l'évolution d'un cancer digestif, d'un cancer du sein ou de la prostate, on découvre une anémie avec érythroblastose. Bien plus, cette érythroblastose peut être constatée avant que le tableau de la néoplasie originelle n'apparaisse évident. (Le cas le plus fréquent est celui du cancer gastrique, Tzanck et Dreyfus). Il faut alors savoir penser au néoplasme, et les hasards de la ponction permettent, dans quelques cas, de ramener des cellules cancéreuses.

— *L'érythrémie aiguë* (maladie de Di Guglielmo), maladie de l'âge adulte comme de l'enfance, a déjà été étudiée au cours du premier chapitre.

TRAITEMENT

Il semble que les diverses médications antianémiques ne donnent pas chez l'adulte de bien meilleurs résultats que chez l'enfant. Cependant, Atkinson pense que la cure martiale prolongée et massive (sous forme de carbonate et citrate ferro-ammoniacal), et l'huile de foie de morue ont pu contribuer à conserver ses deux malades qu'elle a suivis pendant 12 ans.

Chini constate, de son côté, que la splénectomie donne, dans certains cas, une amélioration indiscutable, sans faire disparaître toutes les anomalies hématologiques. Il estime que la rate, sans être la cause de la maladie, a sur elle un rôle aggravant.

Aravantinos et Deliannis ont fait pratiquer la splénectomie chez leur malade n° 1 et ont noté, quelques jours après, une hépatomégalie douloureuse qui a disparu après une semaine, ainsi qu'une énorme augmentation de l'érythroblastémie, et du nombre des plaquettes.

III

DESCRIPTION
d'un cas d'Anémie de Cooley de l'Adulte

DESCRIPTION D'UN CAS D'ANEMIE DE COOLEY DE L'ADULTE

Nous avons vu que l'anémie de Cooley est une affection essentiellement infantile, et que les observations de malades adultes sont relativement rares (13 dans la littérature, aucune publiée en France). Aussi nous a-t-il paru intéressant de rapporter un cas Algérien de maladie de Cooley de l'adulte, reconnu et suivi dans le service de notre Maître, M. le Professeur Ed. Benhamou.

Il s'agit d"une femme de 40 ans, Italienne de naissance, qui a été admise, le 24 mai 1939, dans la salle Maillot, pour un syndrome ictérique avec fièvre et anémie importantes.

Le début remonte au mois d'août 1938; il a été marqué par l'apparition progressive de douleurs diffuses au niveau des lombes, dans les régions omo-vertébrales et sternale. Et, tandis qu'elle maigrissait rapidement, perdant 15 kilogs en quelques mois, la malade sentait ses forces diminuer chaque jour, et elle est entrée dans le service hospitalier dans un état d'asthénie extrême. En même temps, les règles sont devenues de moins en moins abondantes, et peu à peu s'est installée une aménorrhée complète.

Elle n'avait pas constaté, jusque-là, de jaunisse ni de modification de la température, quand, en

décembre 1938, on s'aperçut dans son entourage de la teinte jaune de ses conjonctives. Quelques jours plus tard, elle présenta un épisode fébrile étiqueté « grippe », après lequel ont subsisté une anémie importante et une grande lassitude.

Dès cette période, la malade se rend compte que son ictère, loin de diminuer, devient au contraire de plus en plus foncé. Elle est alors adressée à la Consultation de gastro-entérologie, où l'on pratique deux tubages duodénaux, qui ramènent un suc gastrique normal. Puis la malade est évacuée sur la salle Maillot, le 24 mai 1939.

Pour compléter son histoire pathologique, la malade ne se rappelle pas avoir eu d'autres affections que les fièvres éruptives de l'enfance. Elle n'a jamais eu de paludisme. Sa santé lui a toujours permis une certaine activité, puisque, en outre des soins de son ménage, elle a pu faire quelques travaux de couture. Mariée depuis six ans à un peintre décorateur, elle n'a pas eu d'enfant. Elle n'a jamais manipulé ni eu aucun contact avec le matériel de peinture.

Sa mère, âgée de 75 ans, est bien portante et n'aurait jamais eu de paludisme. Son père est mort, il y a 6 mois, à l'âge de 80 ans. Italiens de naissance, ses parents ont vécu dans l'île de Pantellaria, près de la Sicile, jusqu'en 1905, époque à laquelle ils se sont installés en Algérie. Notre malade avait alors 5 ans. Aucun de ses 7 frères, ni sa sœur n'ont présenté d'ictère prolongé ni d'anémie à un moment quelconque de leur existence.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'une malade petite, manifestement amaigrie (43 kilogs, tandis que son poids habituel est selon elle de 58 à 60 kilogs) et profondément asthéniée : elle nous apprend qu'elle marche très péniblement, ...

FIG. 1

FIG. 2

qu'elle éprouve surtout les plus grandes difficultés à monter les trois étages pour gagner son appartement, où elle ne parvient d'ailleurs qu'après plusieurs pauses. D'emblée, elle attire l'attention par sa grande pâleur; sa peau et ses muqueuses sont exsangues. Cependant, ses téguments ont une teinte jaune ocre spéciale atténuée par la pâleur. Les conjonctives sont subictériques.

Dans l'ensemble, le visage est bouffi, les sillons cutanés profondément marqués, surtout les sillons naso-géniens. Les ouvertures palpébrales sont rétrécies dans leur largeur et leur hauteur. Les paupières sont épaissies ; cette boursouflure est plus marquée sur la paupière supérieure, dont le pli transversal est fortement abaissé. Ce qui fait que la partie supérieure de cette paupière est plus étendue et vient recouvrir la partie inférieure jusqu'au bord ciliaire. La palpation permet de se rendre compte que l'épaississement de la paupière, de même que la boursouflure de la face ne résultent pas d'une infiltration œdémateuse, mais sont dûs à la présence d'amas graisseux importants. De plus une ébauche de bride vient recouvrir l'angle interne de l'œil. (Voir photos fig. 1 et 2).

En raison de l'ictère, nous commençons notre examen par celui du foie. Ce dernier est normal; il ne dépasse pas le rebord des fausses côtes, et n'est pas douloureux.

La rate n'est pas augmentée de volume, elle n'est ni palpable, ni percutable.

Le ventre est souple; pas de douleur spontanée ni provoquée. On n'y sent pas de masse anormale. Pas d'ascite.

La langue est propre et humide, non dépapillée.

Les poumons ne présentent aucune anomalie.

Mais l'auscultation du cœur révèle un souffle systolique, en dedans de la pointe, peu intense, variable avec les positions de la malade et sa respiration, présentant en somme tous les caractères d'un souffle anorganique.

Le pouls est rapide, 110, parfois 120, 130 pulsations à la minute.

La tension artérielle est basse : 10-7 au Vaquez.

On ne perçoit nulle part d'adénopathie palpable.

L'examen de l'appareil génital révèle, grâce au toucher vaginal, un corps utérin anormalement petit, fixé en rétroversion (mariée depuis 6 ans, la malade n'a jamais eu de grossesse). Réglée normalement depuis l'âge de 10 ans, une oligoménorrhée a coïncidé avec le début de sa maladie, et elle est actuellement aménorrhéique. Pas de pertes vaginales. Le système nerveux est indemne : la motricité est intacte, mais la grande fatigabilité nous oblige à en limiter l'examen. Aucun trouble de la sensibilité, tant superficielle que profonde.Réflexes ostéo-tendineux et cutanés normaux (en particulier le cutané plantaire qui se fait en flexion). Réaction pupillaire à la lumière et à l'accommodation normales (pas d'Argyll Robertson).

Les téguments explorés d'une façon complète, ne portent pas trace d'éruption, ni d'œdème.

Les urines sont d'abondance normale (1 litre à 1 litre 1/2 dans les 24 heures). Elles ne contiennent pas d'albumine, ni de sucre, ni de pigments et sels biliaires, mais une importante quantité d'urobiline.

Les selles ne sont pas décolorées.

L'étude de la courbe thermique montre que la température oscille entre 37 (le matin) et 38 (le soir), sans présenter d'irrégularités ni de grands clochers.

L'examen biochimique du plasma et du sérum sanguin, pratiqué le vingt-cinq mai révèle : Fibrinogène, 3,1; albumines totales, 76; sérine, 41; globuline, 35; rapport sérine-globuline, 1,17; euglobuline, 4; pseudoglobuline. 3,1 ; chlore globulaire, 1,80; chlore plasmatique, 3,43; rapport Cl globulaire/Cl plasmatique, 0,52; fer sérique, 1,50 % ; cholestérine 1 gr. 15; bilirubine indirecte, 28 unités Van den Bergh. Réaction de Gaté négative. Floculation à l'eau négative.

Le même jour, l'hémogramme est le suivant : Hématies, 675.000; hémoglobine, 20; valeur globulaire, 1,48; réticulocytes, 295/2.000 hématies, soit 14,75 % ; plaquettes, 257.000; globules blancs, 8.500; polynucléaires neutrophiles, 65 % ; éosinophiles, 0,5 %; grands mono 0; moyens mono, 14 %; lymphocytes, 18 %; myélocytes, 1,5 %; métamyélocytes, 1 %. On trouve en outre 2 normoblastes orthochromatiques pour 100 globules blancs.

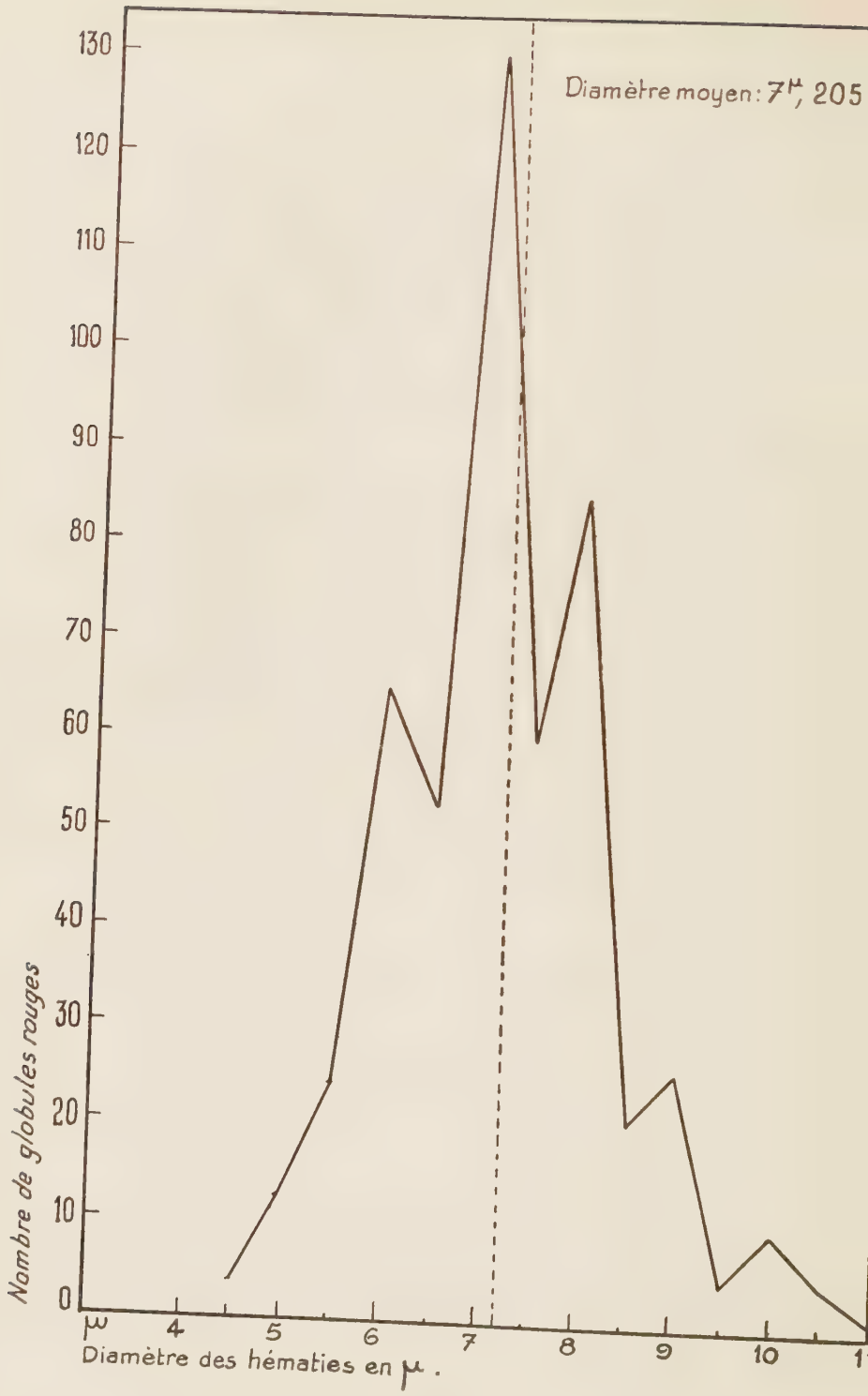
Anisocytose marquée, qui se traduit par un élargissement important de la courbe de Price-Jones. (On rencontre des éléments de 4 μ, 5, jusqu'à 11 μ). Le diamètre moyen est cependant normal : 7 μ, 205. (Fig. 3).

Forte poïkilocytose : on observe de nombreuses hématies en châtaignes, en poires, en raquettes, etc..

Etude de la résistance globulaire (le 26 mai 1939) :

Sang total	44-40-34
Globules déplasmatisés	60-40-34

La même mesure pratiquée le 21 septembre 1940, mais, cette fois, sans hâter par centrifugation la formation du culot cellulaire au fond du tube a donné les résultats suivants :


Diamètre moyen: 7μ, 205
Nombre de globules rouges
Diamètre des hématies en μ.
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
μ
4
5
6
7
8
9
10

(Fig. 3)

Sang total 42-38-34
Globules déplasmatisés 48-40-34

Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'importante différence constatée entre la valeur de la résistance minima dans le sang total et celle de la résistance minima dans les globules déplasmatisés, à tel point que cette résistance est légèrement augmentée dans le sang total (44, puis 42), tandis que dans les globules déplasmatisés, elle est franchement diminuée (60 première mesure),ou normale (48 deuxième mesure).Faisons remarquer tout de suite,qu'il n'existe pas, à notre connaissance, d'observation d'anémie de Cooley, où se trouvent mentionnées les mesures sur les globules déplasmatisés, ce qui fait que nous manquons de terme de comparaison.

Quant à la résistance maxima, elle s'est révélée normale, et identique dans le sang total et les globules déplasmatisés.

Etude de la fonction hémostatique (26 mai 1939).

Signe du lacet : négatif.
Temps de saignement : 4 minutes 30 secondes.
Temps de coagulation : 7 minutes.
Rétraction du caillot : début 25 minutes.
totale 40 minutes.
Rétractilité du caillot : très forte.
Emiettement du caillot : nul.
Aspect du caillot après 24 heures : normal.

La sédimentation globulaire est nettement accélérée :

Après 30 minutes : 150 millimètres.
Après 1 heure : 165 »
» 2 » 170 »
» 24 » 175 »

Etude de l'hématopoïèse médullaire. — Une ponction de moelle osseuse a été pratiquée le 30 mai 1939, à l'extrémité supérieure du corps sternel, immédiatement au-dessous de l'angle de Louis et en évitant de faire une aspiration prolongée et trop énergique, afin de réduire autant que possible la quantité de sang mélangée à la moelle. Pontoni, en effet, ainsi que Escudero et Varela, éliminent de leur médullogramme tous les éléments que l'on rencontre normalement dans le sang, sans quoi la formule serait pour eux un « hémo-myélogramme », puisque le suc retiré par ponction est un mélange en proportions variables de tissu médullaire et de sang. Mais comme le fait remarquer à juste raison, De Weerdt (de Louvain) : « L'élimination de tous les granulocytes ne porte pas seulement sur les éléments sanguins, mais encore sur les granulocytes normalement présents dans le parenchyme myéloïde, de sorte que le myélogramme d'Escudero et de Pontoni n'est qu'un myélogramme tronqué ». Il semble donc préférable, conformément à l'opinion de De Weerdt et de la majorité des auteurs, de compter les granulocytes, en prenant seulement la précaution de réduire la quantité de sang aspiré. Voici le médullogramme obtenu (M. le Professeur Benhamou) :

Promyéloblastes	4
Myéloblastes	8
Myéloblastes en division	2
Myéloblastes à grains azurophiles	3
Promyélocytes	4
Myélocytes	48
Polynucléaires	24
Plasmocytes	4
Cellules réticulo-endothéliales	3
Proérythroblastes	7

Erythroblastes basophiles	50
» polychromatiques	164
» orthochromatiques	140
» à noyaux pycnotiques	11
Formes de division	3
Total des éléments comptés	505

Pour l'interprétation de ce myélogramme, nous nous sommes inspiré des principes généraux résultant des travaux récents de De Weerdt; c'est ainsi que, après avoir envisagé le rapport granulo-érythropoïétique, nous avons essayé de mettre en évidence le trouble de la maturation dans les deux grandes lignées du parenchyme myéloïde : lignée granulocytaire, lignée rouge.

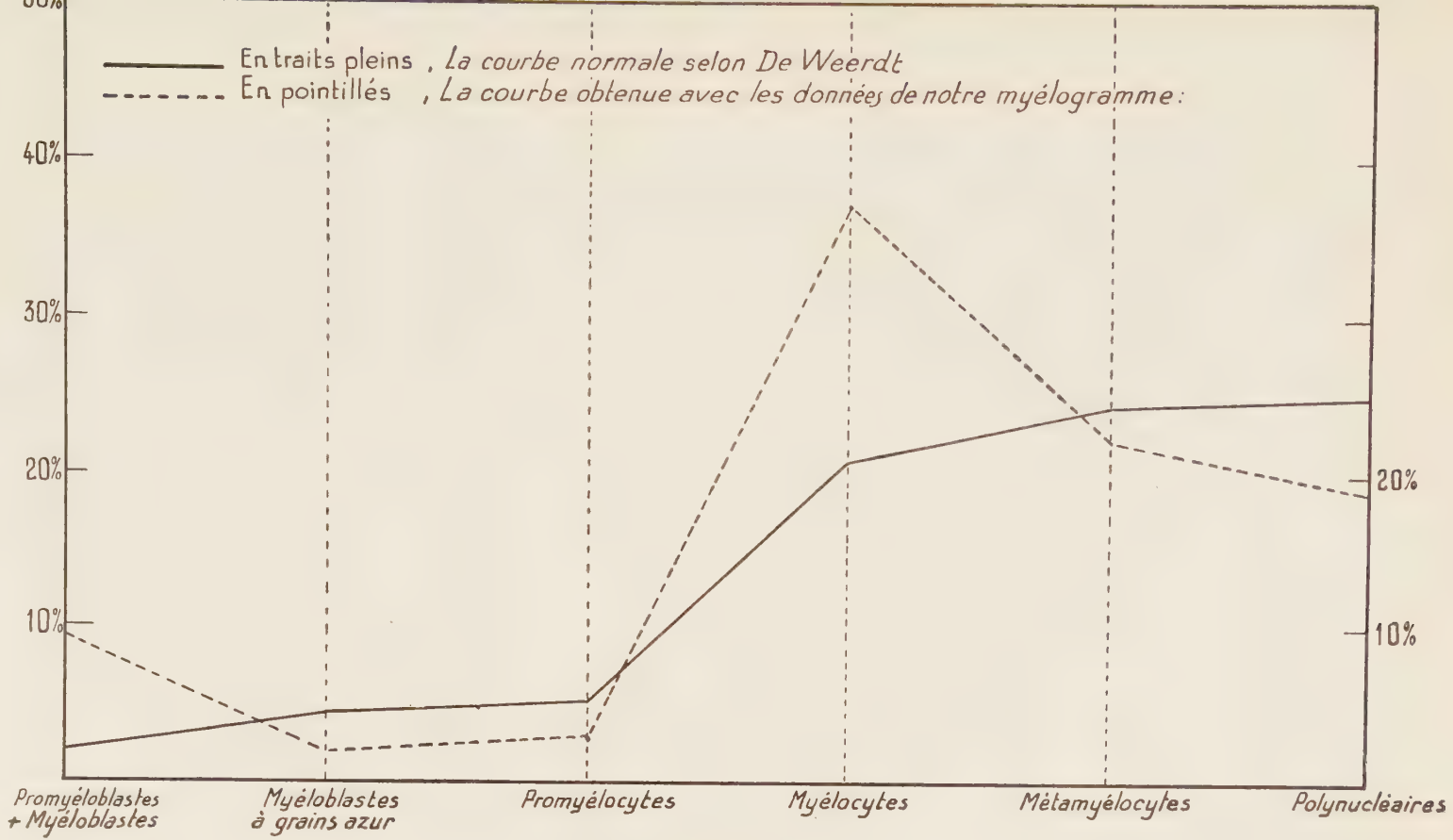
1° Le rapport granulo-érythropoïétique s'obtient en divisant le nombre des éléments de la lignée granulocytaire par celui des érythroblastes. Nous obtenons ainsi 0,25, chiffre particulièrement bas, puisque la moyenne des chiffres normaux est de 2. Cet abaissement du rapport granulo-érythropoïétique peut être dû, soit à une hypoplasie granulopoiétique, soit à une hyperplasie érythropoiétique. Or, une numération, pratiquée le même jour, montrait la présence, dans le sang circulant, de 10.400 leucocytes par millimètre cube, avec 68,75 % de polynucléaires. Il ne peut donc s'agir que d'une importante hyperplasie érythropoïétique.

2° Courbe de maturation de la lignée granuleuse, que l'on établit en réunissant les pourcentages des éléments de la lignée, aux différents stades de maturation.

Or, dans notre médullogramme, les éléments de la lignée blanche s'équilibrent ainsi :

Promyéloblastes	3.12
Myéloblastes	6.25
Myéloblastes en caryokinèse	1.56
Myéloblastes à grains azurophiles	2.34
Promyélocytes	3.12
Myélocytes	37.5
Métamyélocytes	21.87
Polynucléaires	18.75
Cellules réticulo-endothéliales	3.14
Plasmocytes histioïdes	2.35
	100.00

Comparons le graphique ainsi obtenu (fig. 4) avec la courbe normale. A l'état normal, chaque type cellulaire est moins abondamment représenté que le terme suivant de la lignée, « tout comme dans une population en voie de développement normal, les enfants sont plus nombreux que les parents ». (Picena). Cependant, la courbe de maturation normale ne s'élève pas de façon régulière, mais comporte deux paliers faiblement inclinés : le premier est dû à ce que les promyélocytes ne sont que légèrement plus nombreux que les myéloblastes à grains azurophiles, le second provient de ce que les métamyélocytes sont à peine plus nombreux que les myélocytes ». (De Weerdt). Tandis que notre courbe est irrégulière : le taux des myéloblastes est nettement supérieur à celui des myéloblastes à grains azurophiles, et le chiffre des myélocytes est beaucoup plus important que celui des métamyélocytes et des polynucléaires. Or, une courbe irrégulière dénonce, selon De Weerdt une perturbation plus ou moins profonde de la granulopoièse. De plus, cette courbe est ralentie puisque les myéloblastes, cellules les moins différenciées se trouvent en nombre plus élevé que normalement, et le chiffre des polynu-


En traits pleins , La courbe normale selon De Weerdt
En pointillés , La courbe obtenue avec les données de notre myélogramme :
40%
30%
20%
10%
20%
10%
Promyéloblastes + Myéloblastes
Myéloblastes à grains azur
Promyélocytes
Myélocytes
Métamyélocytes
Polynucléaires

(Fig. 4)

cléaires, éléments les plus évolués, est plus bas que le chiffre normal.

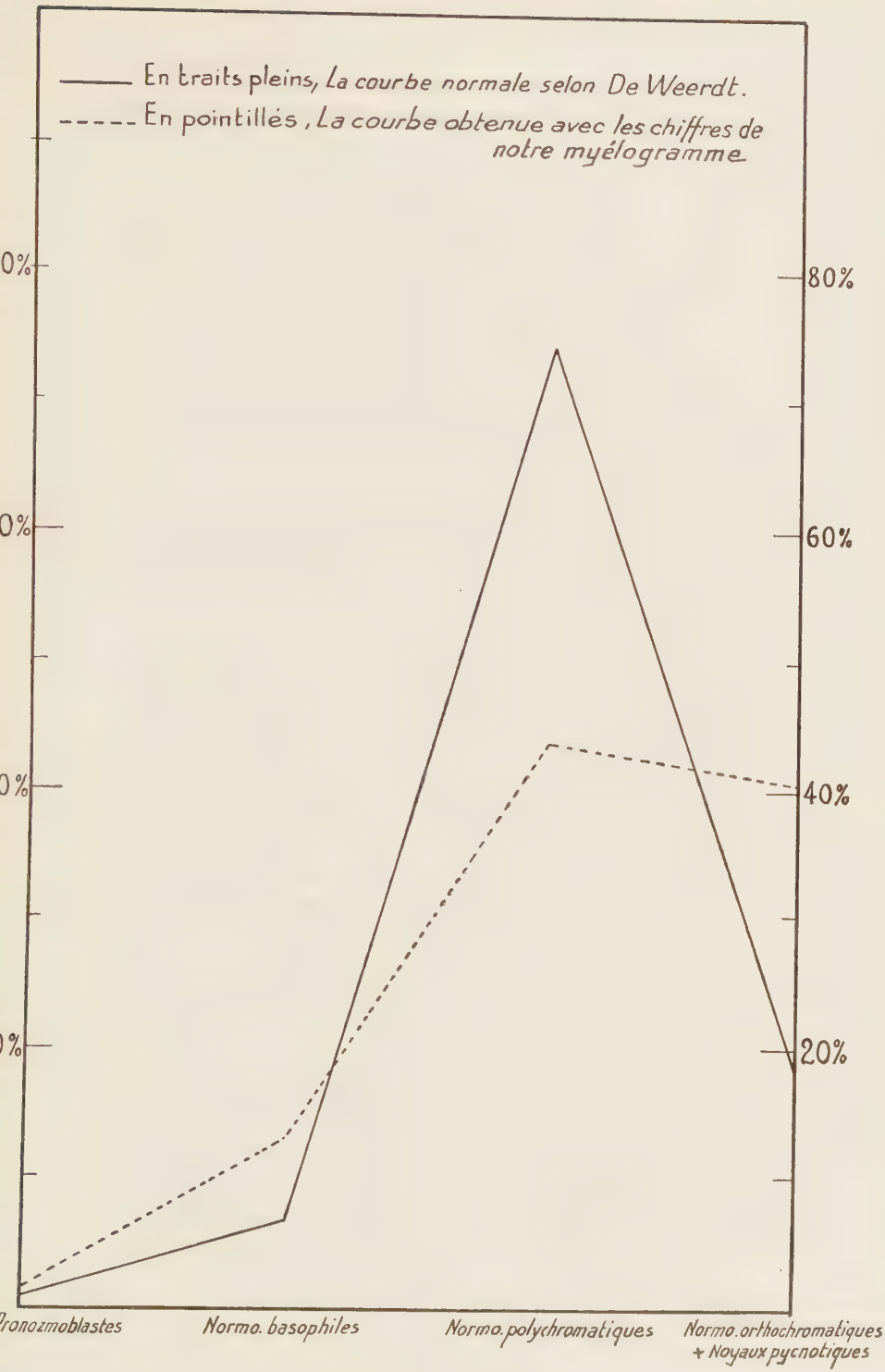
3° La courbe de maturation de la lignée érythroblastique se construit en réunissant les pourcentages des éléments qui correspondent aux différents stades de l'érythropoièse, depuis le proérythroblaste, jusqu'à l'érythroblaste orthochromatique, et l'érythroblaste à noyau pycnotique ces deux derniers éléments correspondant sensiblement au même stade de l'évolution. La courbe de maturation normale présente un sommet qui répond aux érythroblastes polychromatiques, éléments les plus nombreux (fig. 5). Si nous calculons, dans notre cas, les pourcentages des différentes cellules de la lignée rouge, nous trouvons :

Proérythroblastes	1.87
Erythroblastes basophiles	13.34
» polychromatiques	43.73
» orthochromatiques	37.33
» à noyau pycnotique	2.93
Formes de division	0.80
	100.00

La courbe obtenue montre un net ralentissement de la maturation cytoplasmique des érythroblastes (augmentation du taux des proérythroblastes et des érythroblastes basophiles).

4° Il existe un autre moyen, plus simple, d'apprécier quantitativement ce retard de maturation, c'est-à-dire la difficulté que rencontrent les formes les plus jeunes à se charger d'hémoglobine (De Weerdt). Ce moyen consiste à déterminer le taux des érythroblastes basophiles et des proérythroblastes, et à le rapporter à 100 érythroblastes.

Ce taux représente le « taux de maturation


En traits pleins, La courbe normale selon De Weerdt.
En pointillés, La courbe obtenue avec les chiffres de notre myélogramme.
80%
60%
40%
20%
Normo. basophiles
Normo. polychromatiques
Normo. orthochromatiques + Noyaux pycnotiques

(Fig. 5)

cytoplasmique » ou « indice d'immaturité », qui, selon De Weerdt, est en moyenne égal à 6,5 et ne dépasse pas à l'état normal 10 à 11 %. Or, cet indice s'élève, dans notre cas, à 1.87+13.34, c'est-à-dire 15,21 %. Cette élévation doit, selon De Weerdt, « faire immédiatement soupçonner l'existence d'une carence en matériaux hématopoiétiques, ou d'un facteur toxique entravant l'utilisation de ceux-ci ». Cette opinion confirmerait l'hypothèse de Whipple et Bradford, selon laquelle le trouble de l'érythropoièse dans l'A. de C. serait d'origine carentielle.

5° De Weerdt établit également le pourcentage des éléments en voie de division, pourcentage qu'il a désigné sous le nom de « Indice caryocynétique ».

Dans la série granuleuse, l'indice moyen est de 0.29 avec des variations individuelles pouvant aller de 0,1 à 1 et dans la série rouge, les limites normales sont de 1 à 4,6, avec une moyenne de 2.9. Or, les indices que nous avons obtenus sont de 1,56 pour la série blanche, et 0,8 pour les érythroblastes. Le premier est donc un peu élevé, le second un peu diminué, mais tous les deux sont en somme peu différents des valeurs normales, et ne permettent pas de tirer des conclusions importantes, car d'une part, « l'indice manque de sensibilité du fait qu'il représente un simple pourcentage et qu'il est indépendant du nombre absolu de cellules présentes dans la moelle, qu'il est d'ailleurs impossible de déterminer d'une façon exacte »; d'autre part, les mitoses se produisent fréquemment par ondes, ce qui fait qu'une ponction médullaire, « effectuée par hasard à distance de ces ondes, peut ne mettre en évidence qu'un nombre de mitoses réduit alors que le tissu pré-

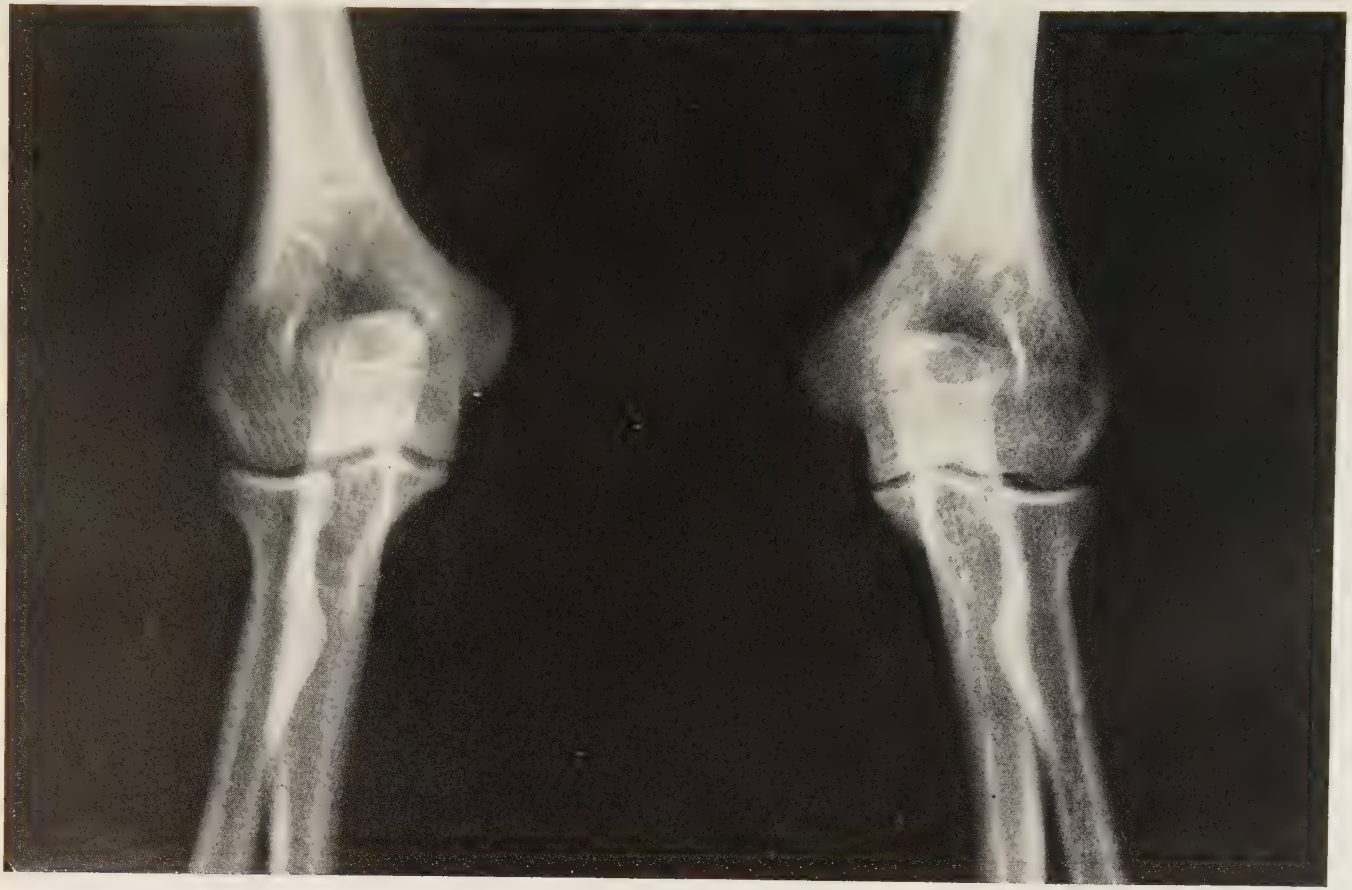


FIG. 6

FIG. 7

sente cependant une activité mitotique normale » (De Weerdt).

Autres examens :

Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Une hémoculture, pratiquée le 31 mai, s'est révélée négative.

Les hématozoaires, recherchés sur de nombreuses lames, n'ont jamais été découverts.

Un examen des selles, effectué le 31 mai, n'a décelé la présence d'aucun parasite.

L'examen radiologique du squelette a montré (M. le Docteur Tillier) (fig. 6 et 7) :

1° Coude : Légère décalcification avec remaniement structural des épiphyses humérales inférieures.

2° Genoux : légère décalcification avec aspect en grille des condyles fémoraux (de face). Tendance à la formation d'épines ostéophytiques.

3° Crâne : selle turcique normale. Rien à signaler par ailleurs.

4° Gril costal : rien à signaler.

Un téléthorax, pratiqué le 25-5-39, ne décèle aucune lésion de l'appareil pleuro-pulmonaire.

Traitement-Evolution. — Etant donné l'état général très grave de la malade et son anémie extrême lors de son entrée dans le service, il lui a été prescrit du sérum glucosé à haute dose, et du solucamphre, associés à une hépatothérapie énergique (Hépacrine injectable, puis, le 7 juin, Campolon à doses progessivement croissantes). De plus, on lui a donné du protoxalate de fer à raison de 2 grammes par jour, pendant 12 jours. Cependant la malade n'allait pas mieux. Le poids restait très bas, autour de 43 kgs, la courbe ther-

mique présentait toujours la même allure. Le chiffre des érythrocytes demeurait très bas : 775.000 le 30 mai, 763.000 le 2 juin, 721.000 le 4, 635.000 le 6, 595.000 le 11, 696.000 le 14 juin. En même temps, persistait une érythroblastose légère (2 %), et une réticulocytose élevée (17.5 %). Le 17 juin, l'état de la malade demeurant très précaire, on tente une transfusion sanguine (150 cc.). Le lendemain élévation thermique réactionnelle à 40°4, mais on note en même temps une augmentation sensible du nombre des hématies (1.025.000 le 18 juin) sans modifications appréciables des autres éléments sanguins.

Le 21 juin, deuxième transfusion (220 cc.), sans réaction fébrile. Dès lors l'hypoglobulie semble devoir se réduire peu à peu : 1.310.000 le 22 juin, 1.114.000 le 25, 1.280.000 le 1er juillet, 1.500.000 le 5 juillet. On pratique cependant une troisième transfusion le 11 (150 cc.), pour laquelle on utilise le même donneur que pour les deux premières transfusions. Le 12 juillet, nouveau clocher thermique à 40°2, mais le 13 la numération montre la présence de 2.010.000 globules rouges. Ce chiffre se maintient à peu près jusqu'au 26 juillet. Après cette date, l'augmentation du nombre des hématies se précise davantage : 2.320.000 le 31 juillet, 2.280.000 le 4 août, 2.100.000 le 8, 2.340.000 le 12, 2.360.000 le 17, 2.550.000 le 30 août, 2.880.000 le 7 septembre, 2.980.000 le 4 octobre, et 3.400.000 le 3 novembre. Et la malade est sortie le 19 novembre 1939, fortement améliorée : l'asthénie avait disparu, l'appétit était revenu, le poids avait augmenté (51 kgs au lieu de 43 à son entrée) et la température était redevenue normale le 25 juillet.

Les autres éléments sanguins n'ont pas présenté pendant ce temps de modifications notables ; la

valeur globulaire s'est maintenue et se maintient encore légèrement au-dessus de l'unité, les érythroblastes persistent au même taux, et les réticulocytes sont restés très nombreux (jusqu'à 23 %). Le chiffre des plaquettes s'est fixé autour des valeurs normales. Le nombre des globules blancs, ainsi que le pourcentage des polynucléaires neutrophiles sont demeurés normaux. Cependant la lymphopénie et la monocytose se sont aggravées : lymphocytes 1 à 7 % ; moyens mono 15 à 49,5 % : Et nous avons noté de plus une certaine tendance à l'éosinophilie, irrégulière, et sans rapports chronologiques avec les transfusions (de 6,5 à 11,5 au cours du mois d'août 1939).

Etat actuel de la malade : Actuellement, c'est-à-dire 11 mois après sa sortie de l'hôpital, l'amélioration persiste, notre malade peut vaquer à ses occupations, elle peut monter ses trois étages sans trop de fatigue. Le souffle cardiaque a disparu, quant au subictère, il persiste, mais d'une façon périodique. Le chiffre des hématies se stabilise maintenant au-dessus de 3 millions, avec une réticulocytose toujours élevée.

Pouvons-nous affirmer que cette amélioration persistante est le résultats des transfusions, ou bien s'agit-il simplement d'une accalmie spontanée et passagère ? Il semble que l'hémothérapie n'y est pas entièrement étrangère, et ceci pour les raisons suivantes :

D'une part, comme nous l'avons montré, chaque transfusion a été suivie d'une nette augmentation des globules rouges, et ceux-ci ont continué à augmenter pendant 4 mois après la dernière transfusion : il semble donc que le traitement ait donné une certaine impulsion à l'érythrogénèse, proba-

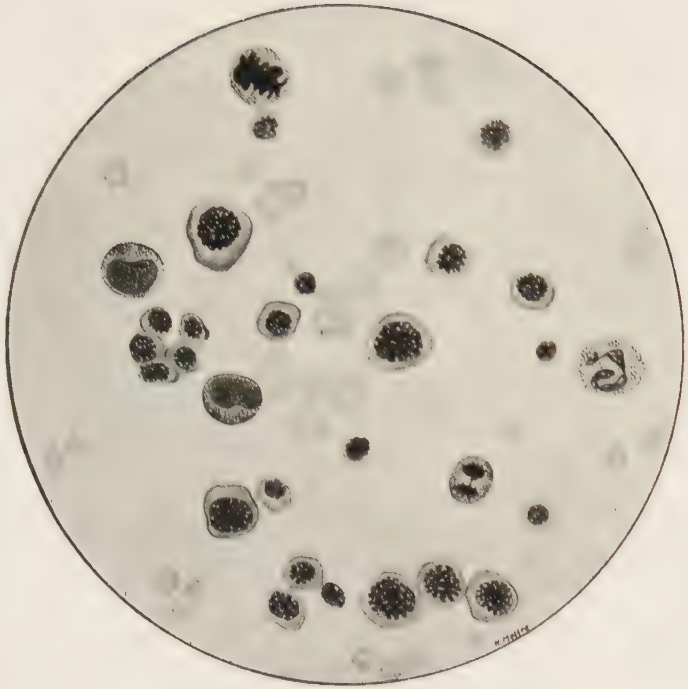
blement grâce à l'apport de matériaux hématopoïétiques.

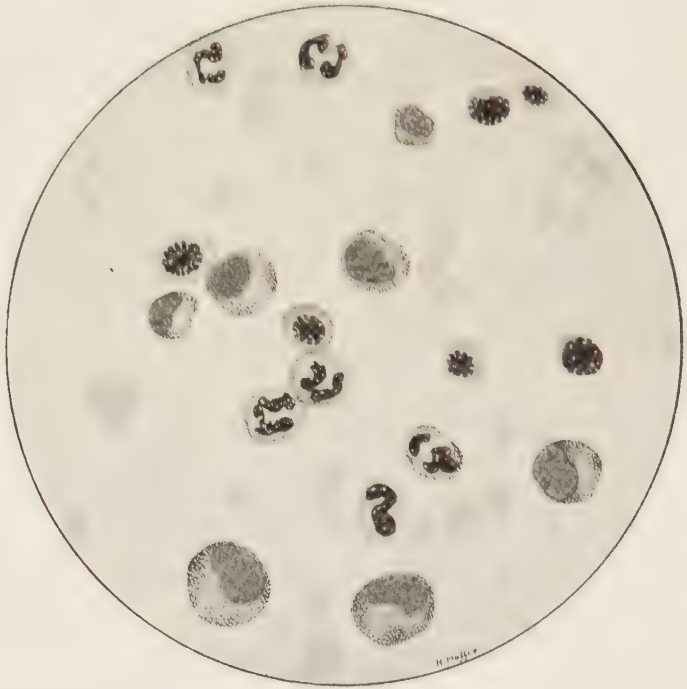
D'autre part, la ponction sternale pratiquée le 24 août 1939, plus d'un mois après la dernière transfusion, montre que l'état de la moelle est assez différent de celui observé au mois de mai précédent :

Myéloblastes	5
Myélocytes	32
Métamyélocytes	46
Poly neutrophiles	180
Monocytes	4
Lymphocytes	10
Plasmocytes	2
Proérythroblastes	5
Erythroblastes basophiles	21
» polychromatiques	133
» ortho. et noyaux pycnotiques	69
Total des éléments comptés	507

La valeur du rapport granulo-érythropoïétique a augmenté (1,19) se rapprochant de la normale (2 à 3) (fig. 8 et 9). Et le taux des proérythroblastes et des érythroblastes basophiles a diminué, ce qui se traduit par un indice d'immaturité nettement abaissé (11,4) par rapport au premier myélogramme, montrant que les formes jeunes rencontrent moins de difficultés à se charger d'hémoglobine.

Résumé de notre observation : Il s'agit, en résumé, d'une anémie grave et persistante, du type hémolytique (comme le prouvent le subictère avec selles pléiochromiques, le taux important de la bilirubinurie, sans pigments ni sels biliaires dans les urines et la réaction indirecte de Hijmans Van





Frottis de Moelle Sternale

FIG. 8. — Le 30 Mai 1939

FIG. 9. — Le 24 Août 1939

den Bergh fortement positive dans le sérum sanguin) avec érythroblastose sanguine persistante, résistance globulaire un peu augmentée, et hyperplasie avec anaplasie érythropoïétique du parenchyme médullaire.

— Chez une femme de 40 ans, Italienne de naissance et d'origine, qui présente en outre un facies mongoloïde incomplet, et un syndrome osseux radiologique du type ostéoporose avec léger remaniement structural.

— L'enquête est restée négative en ce qui concerne la tuberculose, la syphilis, le paludisme, et, en général, une infection, une parasitose ou une intoxication quelconque.

— L'état général grave de la malade a été nettement amélioré à la suite de trois transfusions et d'une énergique thérapeutique antianémique.

Cette observation appelle un certain nombre de commentaires :

Et d'abord quelles affections pouvions-nous discuter en présence d'un tel tableau ?

A) Un ictère hémolytique familial en période d'hémolyse ?

Plaident en sa faveur évidemment :

— l'ictère à type pléiochromique ;

— le taux important de la bilirubinémie ;

— la réticulocytose ;

— l'argument de fréquence.

Mais nous ne trouvons pas de splénomégalie, de microsphérocytose, et la résistance globulaire est augmentée.

B) Un ictère hémolytique acquis, cryptogénétique. De nombreux éléments semblent affirmer ce

diagnostic, en particulier la diminution de la résistance globulaire, quand on effectue cette mesure sur les globules déplasmatisés. Cependant, l'absence d'une grosse rate, de coliques hépatiques, paraissent suffisants pour écarter une telle hypothèse.

C) Un ictère hémolytique symptomatique. Malgré un examen clinique attentif et de nombreuses recherches de laboratoire, aucune cause n'a pu être décelée.

D) Une maladie érythroblastique de l'adulte. Mais, au cours de cette affection, le volume de la rate augmente pendant plusieurs années, avant que n'apparaissent les troubles fonctionnels et l'anémie. De plus, l'absence dans notre cas de syndrome hémorragique, l'absence d'ovalocytes et de mégacaryocytes dans le sang périphérique, et surtout l'hyperérythropoïèse médullaire nous permettent d'affirmer que nous ne sommes pas en présence d'un tel syndrome.

Aussi, en raison :

— de l'origine de la malade (Italienne de naissance);

— du facies mongoloïde ;

— de l'anémie de type hémolytique ;

— de l'érythroblastose sanguine ;

— de l'hyperplasie avec anaplasie médullaire ; ce tableau nous paraît correspondre à celui de l'anémie de Cooley de l'adulte.

Certes, plusieurs éléments y font défaut :

— On ne retrouve aucun argument en faveur de l'origine héréditaire de la maladie; dans le passé de la malade, ni dans celui de ses parents, aucun

incident pathologique ne mérite d'être retenu. En outre, nous n'avons malheureusement pas pu examiner la mère ni les frères et sœurs que leurs occupations retiennent loin de la ville.

— La rate et le foie sont, chez notre malade, de volume cliniquement normal.

— Le chiffre des érythroblastes dans le sang est faible.

— Nous nous rendons bien compte également que l'hyperérythropoïèse médullaire que nous avons constatée, n'a rien de caractéristique en elle-même; elle peut en effet se retrouver dans une anémie hémolytique au cours d'une crise grave de déglobulisation. A ce sujet, nous ne pouvons que regretter l'absence d'un splénogramme et d'un hépatogramme, qui, seuls auraient pu nous fournir la preuve de la participation de la rate et du foie à l'activité érythromyéloïde.

— Enfin, les altérations osseuses sont peu marquées et surtout le crâne est radiologiquement normal.

En revanche :

— Le père de la malade présentait aussi une physionomie du type asiatique, comme nous avons pu le constater d'après une photographie.

— Quant à l'absence de splénomégalie, elle peut vraisemblablement s'expliquer par le caractère anaplasique relativement modéré de l'érythropoïèse médullaire, et par l'absence de mégaloblastes et de cellules mésenchymateuses jeunes. En effet, les auteurs qui ont décrit les formes frustes ou initiales de l'anémie de Cooley (en particulier Chini et Pontoni), ont observé les altérations médullaires en l'absence de splénomégalie. Il paraît

évidemment étrange de parler de forme fruste lorsque le chiffre des globules rouges est abaissé jusqu'à 675.000 par mmc. Mais, selon Pontoni, le développement de la rate n'est pas parallèle au degré de l'anémie; il est beaucoup plus en rapport avec l'aggravation de l'anaplasie et avec l'apparition des cellules embryonnaires.

— Sur le plan hématologique faisons remarquer que, si l'érythroblastémie est légère, elle est, par contre, persistante, et ne saurait être considérée comme une simple érythroblastose de réparation.

— Le faible degré des lésions squelettiques, enfin trouve son explication, dans le fait que les lésions médullaires ne sont pas très sévères (conformément à l'opinion de Pontoni).

Nous envisageons, en somme, notre cas comme une forme incomplète, et observée à un stade initial, de l'anémie de Cooley de l'adulte.

CONCLUSIONS

1° Les formes de l'adulte sont fréquentes, peut-être beaucoup plus fréquentes qu'on ne le croit, mais il s'agit dans la plupart des cas, de formes frustes, ce qui explique qu'elles soient méconnues le plus souvent. Ce sont, en général, des crypto-érythroblastoses qui ne sont décelables que par l'étude de la résistance globulaire, la ponction sternale et l'examen radiologique du squelette.

2° Quand il s'agit d'une forme plus caractérisée, le tableau est en général moins complet, moins typique que chez l'enfant ; il y a une atténuation de tous les symptomes, tant cliniques que hématologiques et radiologiques ; de ce fait, l'évolution en est plus lente, et partant, plus favorable. On rencontre cependant des cas typiques chez l'adulte, tels le cas n° 1 d'Aravantinos et Deliannis et le cas n° 2 d'Atkinson.

3° Au point de vue pathogénique, nous savions déjà qu'il ne faut pas rechercher dans la rate la cause essentielle, le substratum de la maladie de Cooley. La meilleure preuve en est que la splénectomie ne guérit pas le malade et n'empêche pas davantage les lésions osseuses de se développer ou d'apparaître (tel le cas de Simonetti-Cuizza).

Nous pouvons ajouter que, même dans le processus hyperhémolytique, la rate n'intervient que

dans une certaine mesure. Nous avons en effet observé chez notre malade tous les signes d'une hémolyse intense, tandis que la rate n'était pas même percutable. Il semble donc que cet organe joue dans l'affection un rôle secondaire et probablement passif, n'intervenant pas dans la fragmentation des hématies, phénomène spontané.

4° D'un point de vue plus général enfin, nous insistons sur cette notion que l'existence de formes intermédiaires entre les trois « érythropathies constitutionnelles héréditaires avec hémolyse » selon la désignation de Pontoni, (c'est-à-dire la maladie hémolytique, l'anémie à hématies falciformes et l'anémie de Cooley), rend difficile la délimitation des frontières entre ces différents syndromes.

Vu : *Le Président :*
PINOY.

Vu : *Le Doyen :*
LEBON.

Vu et permis d'imprimer :
Alger, le 6 Février 1941
Le Recteur :
G. HARDY.

BIBLIOGRAPHIE

ANGELINI. — *Premiers résultats de l'étude hématologique des familles des malades atteints de l'anémie de Cooley.* — Minerva Medica, Sept. 1937.

ANGELINI. — *Etude du sang dans l'anémie de Cooley.* — Acta Pediatria, 1938.

ARAVANTINOS et DELIANNIS. — *A propos de l'apparition de l'anémie érythroblastique chez les adultes.* — Kliniche Wochenschrift, 15.49-1792, 1936.

ATKINSON. — *L'anémie érythroblastique ; deux cas chez l'adulte ; revue des théories sur la transmission.* — American Journal of the Medical Sciences, N° 198, p. 376.

BATY, KENNETH, BLACKFAN et DIAMON. — *Anémie érythroblastique.* — American Journal of Diseases of Childhood, Mars 1932.

BENEDETTI (De). — *L'érythrémie chronique.* — Haematologica, 19, 229-261, 1938.

BENHAMOU. — *L'exploration fonctionnelle de la rate* (Masson), 1933.

BIANCHI. — *Etude clinique et anatomo-pathologique de la myélose érythrémique aiguë.* — Haematologica, 20, 213-252, 1939.

BIASI (De). — *Anémie de Cooley ou anémie érythroblastique familiale de l'enfance.* — Scritti medici in onore di Jemma, 1934, vol. I.

BLONDEL-CHIGHIN. — *L'anémie infantile érythroblastique type Cooley.* — Thèse 1936 (Lyon).

BORZELL. — *Anémie érythroblastique* (*Syndrome de Cooley*). — American Journal of Roentgenology, 1933, p. 657-667.

Bradford et Dye. — *Morphologie des érythrocytes dans l'anémie méditerranéenne (anémie érythroblastique de Cooley).* — Journal de Pédiatrie, Sept. 1936.

Bush. — *Anémie de Cooley avec lésions osseuses caractéristiques.* — British Journal Radiol., Juin 1937.

Bywaters. — *Syndrome de Cooley chez les enfants Anglais.* — Arch. Dis. Childhood, Juin 1938.

Caminopetros. — *Les lésions osseuses dans l'anémie de Cooley.* — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, Novembre 1937.

Caminopetros. — *Anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée orientale.* — Monographies de l'Académie d'Athènes, vol. VI. N° 3, 1937.

Caminopetros. — *Anémie infantile érythroblastique : Etude nosologique.* — Annales de Médecine, Janvier 1938.

Caminopetros. — *Anémie érythroblastique infantile : Etude anthropologique, étiologique et pathogénique.* — Annales de Médecine, Février 1938.

Casaubon et Kreutzer. — *Anémie érythroblastique type Cooley.* — Pressa Medica Argentina, Sept. 1936.

Castagnari. — *Le syndrome radiologique de l'anémie Méditerranéenne ou anémie érythroblastique type Cooley.* — Boll. del. Soc. Ital. di Pediat. Tome XII, 1934.

Chini, Paterno et Nicotra. — Boll. Soc. Méd. et Chir. Catania, Juillet 1938.

Chini, Ferramini et G. Pona. — *Recherches sur le caractère familial de l'anémie méditerranéenne ou anémie de Cooley.* — Minerva Medica, 377, 1939.

Chini. — *Le syndrome de Cooley chez l'adulte.* — Rassegna clinico-scientifica dell' Istituto biochimico Italiano, Octobre et Novembre 1939.

Chini. — *Conception clinique moderne des maladies du sang et leurs relations avec l'anémie méditerranéenne.* — Policlinico, Avril 1939.

Choremis et Spiliopoulos. — *Anémie de Cooley. Etiologie et thérapeutique.* — Jahrb. f. Kinderh. 317-328, 1937.

Choremis et Spiliopoulos. — *Anémie de Cooley. Pathogénie.* — Monatschrift f. Kinderh, 1938.

Colarizi et Biddau. — *Anémies érythroblastiques splénomégaliques de l'enfance.* — Haematologica, 22, 63-134, 1940.

Comby. — *Thalassanémie ; revue synthétique.* — Arch. de Méd. des enfants, tome XXXII, N° 12.

Cooley et Lée. — *Anémie infantile avec splénomégalie et lésions osseuses particulières.* — Americ. Jour. of Dis. of Child. Septembre 1927.

Cooley. — *Analogies et différences entre les anémies hémolytiques de l'enfance.* — Am. Jour. of Dis. of Child. Décembre 1928.

Cooley et Lée. — *Anémie érythroblastique.* — Amer. Journ. of Dis. of Child. Mars 1932.

Crawford et Williamson. — *L'anémie érythroblastique de l'enfance.* — Americ. Jour. of Dis. of Child. Sept. 1933.

Dalla Volta. — Archiv. di Patho et Clin. Méd. 1933.

Davison et Wechsler. — *Anémie de Cooley et complications neurologiques.* — Americ. Jour. of Dis. of Child., Août 1939.

Desfosses. — *L'œil mongolique.* — Presse médicale, N° 57, Juillet 1938.

Di Guglielmo. — Haematologica, vol. XVII, fasc. VI, 1936.

Di Guglielmo. — *L'érythrémie aiguë.* — Revue Belge des sciences médicales, Avril 1938.

Dondi. — *Contribution à l'étude des anémies splénomégaliques avec hémolyse de l'enfance.* — Ospedale Maggiore di Novarra, XII, N° 12, 1934.

Debre, Lamy. — *La maladie hémolytique.* — Annales de médecine, Octobre 1936.

Ernandez. — *Myélose érythrémique type Cooley.* — Riv. di Clin. Pediat., Mars 1938.

Fanconi. — *Présentation de deux cas d'anémie de Cooley.* — Société Suisse de Pédiatrie, 1935.

Fanconi. — *Les anémies primaires et les érythroblastoses de l'enfance.* — Monatschr. für Kinderh., 68, 1937.

Fenicia. — *Le métabolisme minéral dans l'hémo-ostéopathie de Cooley.* — Archivio Per le Science Mediche, 1939.

FERRARO. — *Syndrome de Cooley : anémie hémolytique et splénomégalique avec érythroblastose et manifestations ostéoporotiques.*

FORNARA et DONDI. — *Anémie hémolytique et érythroblastique chez les enfants.* — Acta Pediatria, 430-432, 1938.

FORTUNATO et PURCARO. — *Maladie de Cooley.* — Studium, Juin 1938.

FOSTER. — *Syndrome de Cooley chez des enfants Chinois.* — Amer. Jour. of Dis. of Child., 1940.

FRANCAVIGLIA. — *Distribution de l'anémie de Cooley en Italie.* — Minerva Medica, Janvier 1939.

FRANCAVIGLIA. — *Anémie de Cooley, étude clinique.* — Archivio per le Science Mediche, Octobre 1939.

GABRIELE. — *Myélose érythrémique de Cooley.* — Lattante, Novembre 1937.

GATTO. — *Syndromes neuro-hématiques de l'enfance.* — Haematologica, 20, 393-416, 1939.

GERBASI. — *Anémie érythroblastique de Cooley en Amérique et dans les régions méditerranéennes.* — Pediatria, Juin 1937.

GRILLO. — *Myélose érythromique chronique (syndrome de Cooley).* — Pediatria, Septembre 1939.

GRINNAN. — *Etude radiologique du squelette dans l'anémie à cellules globuleuses et l'anémie érythroblastique.* — Amer. Journ. of Roentgenol., Septembre 1935.

KOCH et SHAPIRO. — *Anémie érythroblastique ; revue des cas publiés, cinq observations nouvelles.* — Amer. Journ. of Dis. of Child., Août 1932.

LEHNDORFF. — *Le sang,* tome IX, 1935.

LEHNDORFF. — *Anémies familiales héréditaires.* — Wiener Klin. Wochen., N° 21, 1935.

LEONE et LUGAS. — *Anémie érythroblastique avec ostéoporose.* — Clin. Pedia., Août 1936.

LOEPER MALLARMÉ et BRAULT. — *Erythroblastose cancéreuse.* — Presse Médicale, 5 Août 1939.

MAZIDJOGHLOU. — *L'anémie infantile des peuples de la Méditerranée orientale.* — Thèse, Paris 1938.

MONTALDO. — *Sur un cas d'anémie hémolytique avec hémosidérose pulmonaire.* — Haematologica, fasc. V, 1938.

MUKHARJI. — *Anémie de Cooley.* — Ind. Jour. Pediat. Janvier 1939.

MIRCOLI et BRUNELLI. — *La maladie familiale de Cooley.* — Quaderni Radiolo, 1938.

NEMET et GROSS. — *Hypertrophie cardiaque dans les cas d'anémie de Cooley.* — Amer. Heart. Journ. Septembre 1936.

NITTIS et SPILIOPOULOS. — *Ressemblance entre l'anémie érythroblastique et le paludisme congénital ou chronique. Résultats du traitement de huit malades par la quinine.* — Amer. Jour. of Dis. of Child., Juillet 1937.

NICOTRA. — *Aspect familial de l'anémie méditerranéenne, étude radiologique du squelette.* — Radiol. Medica, Août 1939.

ORTOLANI. — *Hémo-ostéopathie de Cooley ; étude clinique et étio-pathogénique.* — Minerva Medica, Février 1937.

ORTOLANI. — *Hémo-ostéopathie de Cooley.* — Monatschr. f. Kinderh. 71, 174-179, 1937.

ORTOLANI. — *Hémo-ostéopathie de Cooley.* — Giornale di Clinica Medica, Avril 1937.

ORTOLANI et CASTAGNARI. — *Hémo-ostéopathie de Cooley.* — Cas. Lattante, Novembre 1936.

PARADISO. — *Sur quelques cas d'anémie avec érythroblastose et altérations squelettiques.* — Pediatria del Medico Pratico, vol. IX, 1934.

PEHU, NOVE-JOSSERAND et NOEL. — *Erythroblastose type Cooley observée récemment (Mars 1935) à Lyon chez deux sœurs nées de parents Sardes.* — Bull. de l'Acad. de Médec., 1935.

PEHU, NOVE-JOSSERAND et NOEL. — *Erythroblastoses du nouveau-né.* — Journal de Médecine de Lyon, Février 1939.

PENBERTHY et COOLEY. — *Résultats de la splénectomie chez l'enfant.* — Annals of Surgery, Octobre 1935.

PINCHERLE et SCAGLIETTI. — *Etude pathogénique de l'anémie de Cooley, basée sur l'anatomo-pathologie de l'appareil squelettique.* — Bull. Soc. Méd. Bologna, Janvier et Février 1938.

PONTONI. — *Erythrémie chronique familiale type Cooley.* — Haematologica, XVIII, fasc. 4, 1937.

PONTONI. — *Erythropathie drépanocytique constitutionnelle type Herrick.* — Haematologica, XX, fasc. 7, 1939.

RAVENNA et CANELLA. — *Une forme nouvelle d'anémie infantile grave associée à une ostéoporose diffuse.* — Policlinico, Mai 1934.

SCHIAPPOLI. — *Anémie de Cooley ; étude anatomo- pathologique.* — Archivi per le Science Mediche, Octobre 1939.

SIMONETTI-CUIZZA. — *Anémie érythroblastique du type Cooley.* — Clin. Pediat., Novembre 1936.

SIGNORELLI. — Boll. Soc. Méd. Chir. di Catania, 5, 450, 1937.

SPILIOPOULOS. — *Nature des altérations osseuses dans l'anémie de Cooley.* — Jahrb. f. Kinderh. 148-329, 1937.

TZANCK et DREYFUSS. — *L'hématologie du Praticien.* — Baillère, 1938.

VAUGHAN. — The Anaemias, Oxford Medical Publications, 1937.

VOGT et DIAMOND. — *Anémies congénitales ; étude radiologique.* — Am. Jour. of Roentgenol. 1930.

WEILL et PERLES. — *La maladie érythroblastique de l'adulte.* — Annales de Médecine, Janvier 1938.

WEERDT (DE). — *La ponction sternale.* — Revue Belge des Sciences médicales, Septembre 1939.

WHIPPLE et BRADFORD. — *Anémie infantile raciale et familiale associée à des altérations squelettiques importantes et des troubles du métabolisme pigmentaire.* — Amer. Jour. of Dis. of Child., Août 1932.

TABLE DES MATIERES

PAGES

INTRODUCTION 15

HISTORIQUE 17

I. — L'ANEMIE DE COOLEY (*Maladie de l'Enfance*) 21

Etude clinique 23

Caractères hématologiques 31

Les ponctions des centres hématopoïétiques. 39

Examen radiologique du squelette..... 43

Les formes cliniques 49

Evolution. — Pronostic 53

Etude anatomo-pathologique 55

Etiologie 61

Pathogénie 65

Diagnostic 71

Le traitement 87

II. — L'ANEMIE DE COOLEY (*Maladie de l'Adulte*). 91

Etude clinique 95

Hématologie 97

Etude radiologique du squelette..... 100

Pronostic 101

Le diagnostic chez l'adulte..... 102

Traitement 107

III. — DESCRIPTION D'UN CAS D'ANEMIE DE COOLEY DE L'ADULTE 109

CONCLUSION 133

BIBLIOGRAPHIE 135